

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ocrevus 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 10 ml flakone yra 300 mg okrelizumabo, koncentracija yra 30 mg/ml. Galutinė praskiesto vaistinio preparato koncentracija yra maždaug 1,2 mg/ml.

Okrelizumabas yra rekombinantinis humanizuotas anti-CD20 monokloninis antikūnas, pagamintas rekombinantinės DNR technologijos būdu naudojant kininio žiurkėnuko kiaušidžių ląsteles.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šviesiai rusvas skystis.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Ocrevus skirtas recidyvuojančiomis išsėtinės sklerozės (RIS) formomis, kai ligos aktyvumas apibrėžiamas klinikiniais ar vaizdinių tyrimų požymiais (žr. 5.1 skyrių), sergantiems suaugusiems pacientams gydyti.

Ocrevus skirtas ankstyvąja pirmine progresuojančia išsėtine skleroze (PPIS), kuri apibrėžiama pagal ligos trukmę, negalios laipsnį ir uždegiminių aktyvumui būdingais vaizdinių tyrimų požymiais, sergantiems suaugusiems pacientams gydyti (žr. 5.1 skyrių).

### 4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Ocrevus turi pradėti ir stebėti patyręs sveikatos priežiūros specialistas, taip pat turi būti prieinamos atitinkamos medicininės pagalbos priemonės, skirtos sunkioms reakcijoms, pavyzdžiui, sunkioms su infuzija susijusioms reakcijoms (SISR), gydyti.

#### Premedikacija siekiant išvengti su infuzija susijusių reakcijų

Siekiant sumažinti SISR pasireiškimo dažnį ir sunkumą, prieš kiekvieną Ocrevus infuziją būtina skirti dvi toliau nurodytas premedikacijos priemones (žr. 4.4 skyriaus poskyrį „Su infuzija susijusios reakcijos“, kuriame pateikiami papildomi veiksmai, siekiant palengvinti SISR):

- 100 mg intraveninio metilprednizolono (arba ekvivalentiško preparato) maždaug 30 minučių prieš kiekvieną Ocrevus infuziją;
- antihistamininio preparato maždaug 30-60 minučių prieš kiekvieną Ocrevus infuziją.

Be to, galima apsvarstyti ir premedikacijos antipiretiku (pvz., paracetamoliu) skyrimą maždaug 30-60 minučių prieš kiekvieną Ocrevus infuziją.

### Dozavimas

#### *Pradinė dozė*

Pradinė 600 mg dozė skiriama kaip dvi atskiros intraveninės infuzijos: iš pradžių skiriama pirmoji 300 mg dozės infuzija, o vėliau po 2 savaitių skiriama antroji 300 mg dozės infuzija (žr. 1 lentelę).

#### *Kitos dozės*

Kitos vėlesnės Ocrevus dozės skiriamos kaip vienkartinė 600 mg intraveninė infuzija kas 6 mėnesius (žr. 1 lentelę). Pirmoji iš vėlesnių 600 mg dozė turi būti skiriama praėjus šešioms mėnesiams nuo pradinės dozės pirmosios infuzijos.

Jeigu ankstesnės Ocrevus infuzijos metu pacientui nepasireiškė sunki su infuzija susijusi reakcija (SISR), vėlesnes dozes galima sulašinti trumpesnės (2 valandų trukmės) infuzijos būdu (žr. 1 lentelę, 2-ąjį pasirinkimą).

Tarp kiekvienos Ocrevus dozės skyrimo turi būti išlaikytas mažiausiai 5 mėnesių trukmės intervalas.

### Infuzijos koregavimas pasireiškus SISR

Bet kurios infuzijos metu pasireiškus SISR, reikia vadovautis toliau pateikiamais infuzijos koregavimo nurodymais. Papildoma informacija apie SISR pasireiškimą pateikiama 4.4 skyriuje.

#### *Pavojų gyvybei lemiančios SISR*

Jeigu infuzijos metu pasireiškia pavojų gyvybei lemiančios ar negalią sukeliančios SISR požymių, pavyzdžiui, ūminė padidėjusio jautrumo reakcija ar ūminis respiracinio distreso sindromas, reikia nedelsiant nutraukti infuziją ir pacientui skirti tinkamą gydymą. Šiems pacientams Ocrevus vartojimą būtina visam laikui nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

#### *Sunkios SISR*

Jeigu pacientui pasireiškia sunki SISR (pavyzdžiui, dusulys) arba karščio pylimo, karščiavimo ir gerklės skausmo simptomų derinys, reikia nedelsiant nutraukti infuziją ir pacientui skirti simptominių gydymą. Infuziją galima vėl atnaujinti tik po to, kai visi simptomai išnyko. Pradinis atnaujintos infuzijos greitis turi būti lygus pusei greičio, nustatyto tuomet, kai infuzijos metu pasireiškė reakcija. Vėliau kitų naujai skiriamų infuzijų koreguoti nereikia, nebent pacientui vėl pasireiškia SISR.

#### *Nesunkios ar vidutinio sunkumo SISR*

Jeigu pacientui pasireiškia nesunki ar vidutinio sunkumo SISR (pvz., galvos skausmas), infuzijos greitį reikia sumažinti per pusę, lyginant su infuzijos greičiu, nustatytu tuomet, kai pasireiškė reiškinys. Infuziją reikia tęsti šiuo mažesniu greičiu bent 30 minučių. Jei vaistas gerai toleruojamas, infuzijos greitį galima padidinti iki pradinio pacientui skirtos infuzijos greičio. Vėliau kitų naujai skiriamų infuzijų koreguoti nereikia, nebent pacientui vėl pasireiškia SISR.

### Dozės koregavimas gydymo metu

Anksčiau nurodyti laikino infuzijos nutraukimo ar sulėtinimo pavyzdžiai (rekomenduojami pasireiškus nesunkiai, vidutinio sunkumo ar sunkiai SISR) nulems infuzijos greičio pokyčius ir pailgins bendrąją infuzijos trukmę, tačiau neįtakos bendrosios vaisto dozės. Ocrevus dozės mažinti nerekomenduojama.

### Pavėluotos ar praleistos dozės

Jeigu praleidžiama laiku skirti Ocrevus infuziją, vaisto reikia sulašinti kaip galima greičiau; nelaukite iki kitos suplanuotos dozės skyrimo. Vėliau tarp Ocrevus dozių skyrimo reikia išlaikyti 6 mėnesių (mažiausiai 5 mėnesių) trukmės gydymo intervalą (žr. 1 lentelę).

### Specialiosios pacientų populiacijos

#### *Vyresni kaip 55 metų suaugusieji ir senyvi asmenys*

Remiantis turimais ribotais duomenimis (žr. 5.1 skyrių ir 5.2 skyrių), 55 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia. Į tebevykstančius klinikinius tyrimus įtrauktiems pacientams po to, kai jų amžius tapo 55 metų ar didesnis, buvo tęsiamas gydymas skiriant 600 mg okrelizumabo dozę kas šešis mėnesius.

#### *Inkstų veiklos sutrikimas*

Ocrevus saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra inkstų veiklos sutrikimas, specialiai netirti. Į klinikinius tyrimus buvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nesunkus inkstų veiklos sutrikimas. Vaisto vartojimo patirties pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų veiklos sutrikimas, nėra. Ocrevus yra monokloninis antikūnas, kuris iš organizmo pašalinamas katabolizmo būdu (t. y., skaidant į peptidus ir aminorūgštis), todėl nemanoma, kad pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, reikėtų keisti vaisto dozę (žr. 5.2 skyrių).

#### *Kepenų veiklos sutrikimas*

Ocrevus saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra kepenų veiklos sutrikimas, specialiai netirti. Į klinikinius tyrimus buvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nesunkus kepenų veiklos sutrikimas. Vaisto vartojimo patirties pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, nėra. Ocrevus yra monokloninis antikūnas, kuris iš organizmo pašalinamas katabolizmo būdu (o ne jį metabolizuojant kepenyse), todėl nemanoma, kad pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi, reikėtų keisti vaisto dozę (žr. 5.2 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

Ocrevus saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 0 iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Praskiedus Ocrevus vartojamas infuzijos į veną būdu naudojant atskirą infuzijos sistemą. Ocrevus negalima vartoti leidžiant tiesiai į veną ar boliusu.

**1 lentelė. Ocrevus dozė ir vartojimo schema**

		<b>Ocrevus kiekis, kurį reikia paskirti</b>	<b>Nurodymai infuzijai</b>
<b>Pradinė dozė (600 mg)</b> skiriama kaip 2 infuzijos	1-oji infuzija	300 mg 250 ml tūrio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infuziją pradėkite 30 ml/val. greičiu ir ją tęskite 30 minučių.</li> <li>• Kas 30 minučių greitį galima didinti po 30 ml/val. iki didžiausio 180 ml/val. greičio.</li> <li>• Kiekvieną infuziją reikia sulašinti per maždaug 2,5 val.</li> </ul>
	2-oji infuzija (po 2 savaitėms)	300 mg 250 ml tūrio	
<b>Kitos dozės (600 mg)</b> skiriamos kaip vienkartinė infuzija kas 6 mėnesius	1-asis pasirinkimas	600 mg 500 ml tūrio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infuziją pradėkite 40 ml/val. greičiu ir ją tęskite 30 minučių.</li> <li>• Kas 30 minučių greitį galima didinti po 40 ml/val. iki didžiausio 200 ml/val. greičio.</li> <li>• Kiekvieną infuziją reikia sulašinti per maždaug 3,5 val.</li> </ul>
	Maždaug 3,5 valandos trukmės infuzija		
	ARBA		
	2-asis pasirinkimas	600 mg 500 ml tūrio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infuziją pradėkite 100 ml/val. greičiu ir ją tęskite 15 pirmųjų minučių.</li> <li>• Kitas 15 minučių infuzijos greitį padidinkite iki 200 ml/val. greičio.</li> <li>• Kitas 30 minučių infuzijos greitį padidinkite iki 250 ml/val. greičio.</li> <li>• Likusias 60 minučių infuzijos greitį padidinkite iki 300 ml/val. greičio.</li> <li>• Kiekvieną infuziją reikia sulašinti per maždaug 2 val.</li> </ul>
	Maždaug 2 valandų trukmės infuzija		

Ocrevus tirpalas intraveninei infuzijai paruošiamas vaistinių preparatą praskiedus infuziniame maišelyje su 0,9 % natrio chlorido tirpalu iki galutinės maždaug 1,2 mg/ml koncentracijos. Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Pacientų būklę reikia stebėti visos infuzijos metu ir dar bent vieną valandą po infuzijos pabaigos (žr. 4.4 skyrių).

#### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Šiuo metu sergama aktyvia infekcija (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientui yra ryškiai sutrikusi imuninės sistemos veikla (žr. 4.4 skyrių).
- Nustatytas aktyvus piktybinis navikas (žr. 4.4 skyrių).

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, dokumentuose turi būti aiškiai įrašyti paskirto preparato pavadinimas ir serijos numeris.

Negalima gydyti pacientų, kurių imuninės sistemos funkcija yra ryškiai sutrikusi, kol jų būklė neatsistatys.

### Su infuzija susijusios reakcijos (SISR)

Ocrevus vartojimas yra susijęs su SISR pasireiškimu, kurios gali būti susijusios su citokinu išsiskyrimu ir (arba) kitais cheminiais mediatoriais.

SISR simptomų gali pasireikšti bet kurios infuzijos metu, tačiau dažniau jų pastebėta pirmosios infuzijos metu. SISR gali pasireikšti per 24 valandas nuo infuzijos pradžios (žr. 4.8 skyrių). Šios reakcijos gali pasireikšti kaip niežulys, bėrimas, dilgėlinė, eritema, gerklės sudirginimas, burnos ertmės ir ryklės skausmas, dusulys, ryklės ar gerklų edema, karščio pylimas, hipotenzija, karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas, svaigulys, pykinimas, tachikardija ir anafilaksija.

Prieš infuziją:

- sunkių reakcijų valdymas: turi būti priemonės atitinkamos priemonės, skirtos sunkioms reakcijoms, pavyzdžiui, sunkioms SISR, padidėjusio jautrumo reakcijoms ir (arba) anafilaksinėms reakcijoms, gydyti;
- hipotenzija: Ocrevus infuzijų metu gali pasireikšti SISR simptomas hipotenzija. Todėl reikėtų apsvarstyti priešhipertenzinio gydymo nutraukimo galimybę likus 12 valandų prieš kiekvieną Ocrevus infuziją ir jų metu. Vaisto poveikis pacientams, kuriems buvo nustatytas stazinis širdies nepakankamumas (III ir IV funkcinių klasių pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją), nebuvo tirtas;
- premedikacija: siekiant sumažinti SISR pasireiškimo dažnį ir sunkumą, pacientams būtina skirti premedikaciją (žr. 4.2 skyrių).

Infuzijos metu:

- pacientams, kuriems pasireiškia sunkių kvėpavimo sutrikimo simptomų, pavyzdžiui, bronchų spazmas ar astmos paūmėjimas, reikia imtis toliau nurodytų priemonių:
  - būtina nedelsiant nutraukti infuziją ir daugiau vaisto nebeskirti,
  - būtina paskirti simptominį gydymą,
  - būtina stebėti paciento būklę, kol kvėpavimo sutrikimo simptomai visiškai išnyks, kadangi po pirminio klinikinių simptomų palengvėjimo jie gali vėl pasunkėti;
- padidėjusio jautrumo reakcijas gali būti sunku atskirti nuo SISR remiantis vien jų simptomais. Jeigu infuzijos metu įtariamas padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškimas, infuziją būtina nedelsiant nutraukti ir daugiau vaisto nebeskirti (žr. toliau skyrelį „Padidėjusio jautrumo reakcijos“).

Po infuzijos:

- pacientų, kuriems buvo skirta Ocrevus, būklę reikia stebėti mažiausiai vieną valandą nuo infuzijos pabaigos ir vertinti, ar nepasireiškia kokių nors SISR simptomų;
- gydytojai turi įspėti pacientus, kad SISR gali pasireikšti 24 valandas po infuzijos.

Dozavimo rekomendacijos pacientams, kuriems pasireiškia SISR simptomų, pateiktos 4.2 skyriuje.

## Padidėjusio jautrumo reakcijos

Taip pat gali pasireikšti ir padidėjusio jautrumo reakcijų (ūminių alerginių reakcijų į vaistinių preparatų). Kliniškai 1-ojo tipo ūminės padidėjusio jautrumo reakcijas (sukeliamas IgE) gali būti sunku atskirti nuo SISR simptomų.

Padidėjusio jautrumo reakcijų gali pasireikšti bet kurios infuzijos metu, tačiau paprastai jų nepasireiškia pirmosios infuzijos metu. Jeigu kitų infuzijų metu pasireiškia sunkesnių simptomų nei ankstesnių infuzijų metu arba atsiranda naujų sunkių simptomų, tuomet būtina apsvarstyti galimos padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškimo galimybę. Draudžiama gydyti pacientus, kuriems nustatytas IgE sukeliamas padidėjęs jautrumas okrelizumabui (žr. 4.3 skyrių).

## Infekcija

Ocrevus skyrimą būtina atidėti, jei pacientams nustatoma aktyvi infekcija, kol pacientas visiškai pasveiks.

Prieš paskiriant vaisto rekomenduojama patikslinti paciento imuninės sistemos būklę, kadangi gydymo negalima pradėti tiems pacientams, kurių imuninės sistemos veikla ryškiai sutrikusi (pvz., kai yra limfopenija, neutropenija, hipogamaglobulinemija) (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

Bendroji pacientų, kuriems pasireiškė sunkių infekcijų, dalis buvo panaši ir palyginamosiose grupėse (žr. 4.8 skyrių). Visose tiriamosiose grupėse 4-ojo laipsnio (keliančių pavojų gyvybei) ir 5-ojo laipsnio (lemiančių mirtį) infekcijų pasireiškimo dažnis buvo nedidelis, tačiau PPIS sirgusiems pacientams Ocrevus vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe, buvo didesnis pavojų gyvybei kėlusiu (1,6 %, lyginant su 0,4 %) bei mirtį lėmusiu (0,6 %, lyginant su 0 %) infekcijų dažnis. Visos pavojų gyvybei kėlusios infekcijos išnyko nenutraukus okrelizumabo vartojimo.

PPIS sergantiems pacientams, kuriems pasunkėjęs rijimas, yra didesnė aspiracinės pneumonijos pasireiškimo rizika. Šiems pacientams skiriant Ocrevus gali dar labiau padidėti sunkios pneumonijos rizika. Jeigu pacientui pasireikštų pneumonija, gydytojais turi imti neatidėliotinų veiksmų.

### *Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)*

PDL pasireiškimo rizikos atmesti negalima, kadangi pacientams, kuriems buvo skirta anti-CD20 antikūnų arba kitoks gydymas nuo IS bei kuriems buvo kitų susijusių rizikos veiksnių (pacientų populiacija, pavyzdžiui su limfopenija, vyresnio amžiaus, vartojanti keletą imunosupresantų), pastebėta *John Cunningham* (JC) viruso infekcijos, sukeliančios PDL, atvejų.

Gydytojais turi būti budrūs bei žinoti ankstyvuosius PDL požymius ir simptomus, kuriais gali būti bet koks naujai atsiradęs ar pablogėjęs neurologinis požymis ar simptomas, kadangi jie gali būti panašūs į IS ligos sukeltus simptomus.

Jeigu įtariamas PDL pasireiškimas, Ocrevus skyrimą būtina nutraukti. Reikia apsvarstyti paciento ištyrimo poreikį, įskaitant magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimo atlikimą (geriausia su kontrastine medžiaga ir lyginant su prieš pradedant gydymą atliktos MRT duomenimis), *John Cunningham* (JC) viruso dezoksiribonukleininės rūgšties (DNR) nustatymą smegenų skystyje ir kartotinius neurologinės būklės ištyrimus. Jeigu patvirtinamas PDL pasireiškimas, gydymą būtina visam laikui nutraukti.

### *Hepatito B reaktyvavimas*

Pacientams, kuriems buvo skirta anti-CD20 antikūnų, buvo nustatyta hepatito B viruso (HBV) reaktyvavimosi atvejų, kurie kai kada sukėlė žaibinį hepatitą, kepenų nepakankamumą ir lėmė mirtį.

Visiems pacientams, prieš pradėdant skirti gydymą Ocrevus, reikia atlikti HBV nustatymo tyrimus pagal vietines rekomendacijas. Pacientams, kuriems nustatoma aktyvi HBV infekcija (t. y., aktyvi infekcija patvirtinama teigiamais HBsAg ir anti HB tyrimų rezultatais), negalima skirti gydymo Ocrevus. Pacientus, kuriems nustatomi teigiami serologinių tyrimų rezultatai (t. y., nenustatoma HBsAg, tačiau nustatoma antikūnų prieš HB viruso šerdies antigeną (HBcAb +); HBV nešiotojams (nustatomas viruso paviršinis antigenas (HBsAg+), prieš pradėdant gydymą turi pakonsultuoti kepenų ligų specialistas, o taip pat jų būklę reikia stebėti bei atitinkamai gydyti laikantis vietinių medicininių standartų ir siekiant apsaugoti nuo hepatito B reaktyvavimo).

### *Vėlyvoji neutropenija*

Gauta pranešimų apie pasireiškusius vėlyvosios neutropenijos atvejus. Nors keletas atvejų buvo 3 ojo ar 4 ojo laipsnių, daugelis pasireiškusių atvejų buvo 1 ojo arba 2 ojo laipsnių. Vėlyvosios neutropenijos atvejų nustatyta praėjus bent 4 savaitėms po paskutiniosios Ocrevus infuzijos. Pacientams, kuriems pasireiškia infekcijos požymių ir simptomų, rekomenduojama ištirti neutrofilų skaičių kraujyje (žr. 4.8 skyrių).

### Piktybiniai navikai

Klinikinių tyrimų metu okrelizumabo vartojusiems pacientams, lyginant su palyginamųjų grupių pacientais, pastebėtas didesnis piktybinių navikų (įskaitant krūties vėžio atvejus) skaičius. Tačiau jų pasireiškimo dažnis atitiko įprastinį dažnį, tikėtiną IS sergančiųjų populiacijoje. Pacientams, kuriems yra nustatyta piktybinių navikų atsiradimo rizikos veiksniai arba kurie yra aktyviai stebimi dėl piktybinio naviko recidyvo, reikia kiekvienu atveju atskirai įvertinti gydymo naudos ir rizikos santykį. Ocrevus negalima skirti pacientams, kuriems nustatytas aktyvus piktybinis navikas (žr. 4.3 skyrių). Pacientams reikia laikytis įprastinių vietinėse gairėse nurodytų krūties vėžio patikros rekomendacijų. Neištirtos populiacijos nurodytos 4.2 skyriuje.

Kontroliuojamojo klinikinių tyrimų laikotarpio metu ne melanomos tipo odos vėžio atvejų dažnis buvo nedidelis, ir jokio skirtumo tarp tiriamųjų grupių nebuvo nustatyta. Buvo pastebėtas didesnis jų pasireiškimo dažnis tarp 3-ųjų ir 4-ųjų gydymo metų, dėl didesnio pamatinių odos ląstelių karcinomos atvejų skaičiaus, tačiau vėlesniais metais tokio skirtumo jau nebuvo stebima. Jų pasireiškimo dažnis atitiko įprastinį dažnį, tikėtiną IS sergančiųjų populiacijoje.

### Vaisto skyrimas pacientams, kuriems yra ryškiai sutrikusi imuninės sistemos veikla

Pacientams, kuriems yra ryškiai sutrikusi imuninės sistemos veikla, gydymo skirti negalima, kol ši būklė visiškai neišnyks (žr. 4.3 skyrių).

Kitomis autoimuninėmis ligomis sergantiems pacientams Ocrevus vartojant kartu su imuninę sistemą slopinančiais vaistais preparatais (pvz., ilgalaikiu gydymu kortikosteroidais, ne biologiniais ir biologiniais ligos eigą modifikuojančiais vaistais nuo reumato [LEMVNR], mikofenolato mofetiliu, ciklofosfamidu, azatioprinu), dažniau pasireiškė sunkių infekcijų, įskaitant oportunistines infekcijas. Pastarosios infekcijos pasireiškė kaip (tačiau neapsiribojant tik toliau išvardytomis): netipinė pneumonija ir *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija, vėjaraupių viruso sukelta pneumonija, tuberkuliozė, histoplazmozė. Retais atvejais kai kurios iš šių infekcijų lėmė pacientų mirtį. Žvalgomosios analizės metu buvo nustatyta toliau išvardytų su sunkių infekcijų pasireiškimu susijusių rizikos veiksnių: didesnių Ocrevus dozių nei rekomenduojamos sergantiesiems IS vartojimas, kitos gretutinės ligos ir ilgalaikis imunosupresantų ar kortikosteroidų vartojimas.

Kartu su Ocrevus nerekomenduojama skirti kitų imunosupresantų, išskyrus simptominiam ligos recidyvų gydymui skiriamus kortikosteroidus. Vis dar trūksta duomenų apie tai, ar simptominiam ligos recidyvų gydymui kartu skiriami steroidai klinikinėje praktikoje yra susiję su didesne infekcijų pasireiškimo rizika. Pagrindžiamųjų okrelizumabo tyrimų IS sergantiems pacientams duomenimis, ligos recidyvų gydymui skiriami kortikosteroidai nebuvo susiję su didesne sunkių infekcijų pasireiškimo rizika.



Pradedant skirti Ocrevus po gydymo imunosupresantais pabaigos arba pradedant vartoti imunosupresantų po gydymo Ocrevus pabaigos, reikia atsižvelgti į galimą persidengiančio farmakodinaminio poveikio tikimybę (žr. 5.1 skyriaus poskyrį „Farmakodinaminis poveikis“). Reikia laikytis atsargumo priemonių skiriant Ocrevus, atsižvelgiant į kitų IS gydyti skiriamų ligos eigą modifikuojančių vaistinių preparatų farmakodinamiką.

### Skiepijimas vakcinomis

Skiepijimo gyvosiomis ar gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis po skirto gydymo Ocrevus saugumas neištirtas, todėl skiepyti gyvosiomis susilpnintomis ar gyvosiomis vakcinomis nerekomenduojama, kol skiriamas gydymas Ocrevus ir kol neatsistato B ląstelių skaičius (klinikinių tyrimų metu B ląstelių skaičiaus atsistatymo laiko mediana buvo 72 savaitės). Žr. 5.1 skyrių.

Atsitiktinės atrankos, atvirajame klininiame tyrime dalyvavę RIS sirgę pacientai gebėjo įgyti humoralinį atsaką (nors ir mažesnį) prieš stabligės toksoidą, 23-valentį pneumokokinį polisacharidą su sustiprinamąja vakcinos doze arba be jos, moliuskų hemocianino (angl. *keyhole limpet haemocyanin*) neoantigeną ir sezonines gripo vakcinas (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Ocrevus gydomus pacientus rekomenduojama skiepyti inaktyvuota sezonine gripo vakcina.

Gydytojai turėtų peržiūrėti visus pacientams, kuriems planuojama pradėti skirti gydymą Ocrevus, atliktus skiepus. Pacientams, kuriems reikia skirti vakcinų, imunizacija turi būti baigta likus bent 6 savaitėms iki gydymo Ocrevus pradžios.

Išsamesnė informacija apie skiepijimą pateikiama 4.5 ir 5.1 skyriuose.

*Ekspozicija in utero okrelizumabu ir tai patyrusių naujagimių ir kūdikių skiepijimas gyvosiomis ar gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis*

Dėl galimo B ląstelių skaičiaus sumažėjimo kūdikiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo Ocrevus, rekomenduojama skiepijimą gyvosiomis arba gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis atidėti, kol B ląstelių kiekis atsistatys; dėl to prieš skiepijant naujagimius ir kūdikius rekomenduojama išmatuoti CD19 teigiamų B ląstelių kiekį.

Rekomenduojama kitomis nei gyvosios ar gyvosios susilpnintos vakcinos skiepyti pagal vietinį skiepu kalendorių bei apsvaistyti, ar nevertėtų išmatuoti vakcinos sukeltą atsaką titrą, norint patikrinti, ar asmenys įgijo apsauginį imuninį atsaką, nes vakcinacijos efektyvumas gali būti mažesnis.

Vakcinacijos saugumą ir skiepijimo laiką reikia aptarti su kūdikio gydytoju (žr. 4.6 skyrių).

### Natris

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y., jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Specialių vaistų sąveikos tyrimų neatlikta; citochromo P450 fermentų, kitų metabolizme dalyvaujančių fermentų ar nešiklių sistemų įtakojamos vaistų sąveikos nesitikima.

### Skiepijimas vakcinomis

Skiepijimo gyvosiomis ar gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis po gydymo Ocrevus saugumas neištirtas.

Yra duomenų apie stabiligės toksoido, 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės, moliuskų hemocianino neoantigeno ir sezoninių gripo vakcinų veiksmingumą Ocrevus gydytiems pacientams. Žiūrėkite 4.4 ir 5.1 skyrius.

Skiriant gydymą Ocrevus dvejus metus nustatyta, kad pacientų, kuriems nustatoma antikūnų titrų prieš *S. pneumoniae*, kiaulytės, raudonukės ir vėjaraupių sukėlėjus, dalis paprastai buvo panaši į prieš pradedant gydymą nustatytą pacientų dalį.

### Imunosupresantai

Kartu su Ocrevus nerekomenduojama skirti kitų imunosupresantų, išskyrus simptominiam ligos recidyvų gydymui skiriamus kortikosteroidus.

Informacija apie imunosupresantų vartojimą prieš pradedant gydymą Ocrevus, gydymo metu ir po jo pateikiama 4.4 skyriaus poskyryje „Vaisto skyrimas pacientams, kuriems yra ryškiai sutrikusi imuninės sistemos veikla“.

## **4.6. Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys gydymo Ocrevus metu ir dar 12 mėnesių po paskutiniosios Ocrevus infuzijos skyrimo turi naudoti kontracepcijos priemones (žr. toliau ir 5.1 bei 5.2 skyrius).

### Nėštumas

Ocrevus yra humanizuotas imunoglobulino G1 potipio monokloninis antikūnas; yra žinoma, kad imunoglobulinai prasiskverbia pro placentos barjerą.

Duomenų apie Ocrevus vartojimą nėštumo metu nepakanka. Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų naujagimių ir kūdikių, gimusių nėštumo metu Ocrevus vartojusioms motinoms, skiepijimą gyvosiomis arba gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis atidėti. Naujagimiams ir kūdikiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo okrelizumabo, B ląstelių skaičiaus tyrimų neatlikta, todėl galimo B ląstelių skaičiaus sumažėjimo naujagimiams ir kūdikiams trukmė nežinoma (žr. 4.4 skyrių).

Kūdikiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo kitų anti-CD20 antikūnų, nustatyta praeinančių periferinių B ląstelių skaičiaus sumažėjimo ir limfocitopenijos atvejų.

Tyrimai su gyvūnais (toksinio poveikio tyrimai embrionams ir vaisiams) teratogeninio poveikio neparodė. Nustatyta B ląstelių skaičiaus sumažėjimo embrionams ir vaisiams atvejų. Poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimų metu nustatytas toksinis poveikis reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Reikėtų vengti Ocrevus skirti nėštumo metu, nebent galima nauda motinai viršija galimą riziką vaisiui.

### Žindymas

Nežinoma, ar okrelizumabas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakodinamikos / toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad okrelizumabas išsiskiria į gyvūnų pieną (daugiau informacijos žr. 5.3 skyriuje). Pavojaus žindomiems naujagimiams ir kūdikiams negalima atmesti. Moterims reikia patarti, kad gydymosi Ocrevus metu jos nutrauktų žindymą.

### Vaisingumas

Remiantis tyrimų su *cynomolgous* beždžionių patiniais ir patelėmis rezultatais, ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmonių vaisingumui nerodo.

#### **4.7. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Ocrevus gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### **4.8. Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo savybių santrauka

Svarbiausios ir dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) buvo SISR ir infekcijos. Išsami informacija pateikiama 4.4 skyriuje ir 4.8 skyriaus poskyryje „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Bendrosios Ocrevus saugumo savybės gydant išsėtine skleroze sergančius pacientus paremtos pagrindžiančiųjų IS (RIS ir PPIS sirgusių pacientų) klinikinių tyrimų duomenimis.

2 lentelėje pateikta apibendrinta informacija apie NRV, kurių pasireiškimas buvo susijęs su Ocrevus skyrimu 1 311 pacientų (atitinka 3 054 paciento vartojimo metus) IS klinikinių tyrimų kontroliuojamųjų laikotarpių metu.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio dažnio tvarka.

**2 lentelė. Ocrevus vartojimo metu pasireiškusių NRV (RIS ar PPIS sergantiems pacientams)**

<b>MedDRA</b> <b>Organų sistemų klasė (OSK)</b>	<b>Labai dažnas</b>	<b>Dažnas</b>	<b>Dažnis nežinomas<sup>2</sup></b>
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, nazofaringitas, gripas	Sinusitas, bronchitas, lūpų pūslelinė, gastroenteritas, kvėpavimo takų infekcija, virusinė infekcija, juostinė pūslelinė, konjunktyvitas, celiulitas	
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąštos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>		Kosulys, kataras	
<b>Tyrimai</b>	Imunoglobulino M kiekio sumažėjimas kraujyje	Imunoglobulino G kiekio sumažėjimas kraujyje	
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>		Neutropenija	Vėlyvoji neutropenija
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>	Su infuzija susijusios reakcijos <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Simptomai, kurie buvo pranešti kaip SISR per 24 valandas po infuzijos, apibūdinti toliau poskyryje „Su infuzija susijusios reakcijos“.

<sup>2</sup> Pastebėta po vaistinio preparato pateikimo į rinką – dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Su infuzija susijusios reakcijos*

RIS ir PPIS formomis sirgusių pacientų klinikinių tyrimų metu su SISR siejami simptomai buvo tokie (tačiau nepasiribojant tik toliau išvardytais): niežulys, bėrimas, dilgėlinė, eritema, karščio pylimas, hipotenzija, karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas, svaigulys, gerklės sudirginimas, burnos ertmės ir ryklės skausmas, dusulys, ryklės ar gerklų edema, pykinimas ir tachikardija. Kontroliuojamųjų tyrimų metu mirtį lėmusių SISR nebuvo nustatyta. Be to, po vaistinio preparato pateikimo į rinką pasireiškusių SISR simptomais buvo ir anafilaksija.

Veikliuoju preparatu kontroliuojamųjų (RIS sirgusių pacientų) klinikinių tyrimų metu SISR buvo dažniausiai pasireiškęs nepageidaujamas reiškinys Ocrevus vartojusiems pacientams, o bendrasis jų pasireiškimo dažnis buvo 34,3 %, lyginant su 9,9 % dažniu interferono beta-1a vartojusiųjų grupėje (kai buvo skirta placebo infuzija). SISR pasireiškimo dažnis buvo didžiausias 1-osios dozės 1-osios infuzijos metu (27,5 %) ir ilgainiui mažėjo iki < 10 % dažnio skiriant 4-ąją dozę. Dauguma SISR

abejose tiriamosiose grupėse buvo nesunkios ir vidutinio sunkumo. 21,7 % ir 10,1 % Ocrevus vartojusių pacientų pasireiškė atitinkamai nesunkių ir vidutinio sunkumo SISR, 2,4 % pacientų pasireiškė sunkių SISR, o 0,1 % pacientų – pavojų gyvybei lėmusių SISR. Žr. 4.4 skyrių.

Placebu kontroliuoto (PPIS sirgusių pacientų) klinikinio tyrimo metu SISR buvo dažniausiai pasireiškęs nepageidaujamas reiškinys Ocrevus vartojusiems pacientams, o bendrasis jų pasireiškimo dažnis buvo 40,1 %, lyginant su 25,5 % dažniu placebo grupėje. SISR pasireiškimo dažnis buvo didžiausias 1-osios dozės 1-osios infuzijos metu (27,4 %), o skiriant kitas vaisto dozes jis mažėjo iki < 10 % dažnio skiriant 4-ąją dozę. Didesnei abiejų tiriamųjų grupių pacientų daliai SISR pasireiškė skiriant kiekvienos dozės pirmąją infuziją, lyginant su pasireiškimo dažniu skiriant antrąją tos pačios dozės infuziją. Dauguma SISR buvo nesunkios ir vidutinio sunkumo. 26,7 % ir 11,9 % Ocrevus vartojusių pacientų pasireiškė atitinkamai nesunkių ir vidutinio sunkumo SISR, 1,4 % pacientų pasireiškė sunkių SISR, o pavojų gyvybei lėmusių SISR nenustatyta. Žr. 4.4 skyrių.

#### *Alternatyvus kitų dozių skyrimas trumpesnės infuzijos būdu*

Klinikinio tyrimo (MA30143, papildomo trumpesnių infuzijų tyrimo), kuris buvo skirtas apibūdinti trumpesnių (2 valandų trukmės) Ocrevus infuzijų saugumo pobūdį recidyvuojančia-remituojančia išsėtine skleroze sergantiems pacientams, duomenimis, SISR pasireiškimo dažnis, intensyvumas ir simptomų pobūdis buvo panašūs į nustatytuosius skiriant 3,5 valandos trukmės infuzijas (žr. 5.1 skyrių „Farmakodinaminės savybės“). Abejose skirtingų trukmių infuzijas gavusiųjų grupėse bendrasis korekcinį veiksmų, kurių reikėjo imtis, skaičius buvo nedidelis, tačiau siekiant suvaldyti SISR daugiau korekcinį veiksmų (infuzijos sulėtinimo ar laikino jos nutraukimo) prireikė trumpesnes (2 valandų trukmės) infuzijas gavusių pacientų grupėje, lyginant su 3,5 valandos trukmės infuzijas gavusiųjų grupe (atitinkamai 8,7 %, lyginant su 4,8 %).

#### *Infekcijos*

Veikliuoju preparatu kontroliuojamųjų RIS sirgusių pacientų tyrimų metu infekcijų pasireiškė 58,5 % Ocrevus vartojusių pacientų, lyginant su 52,5 % dažniu interferono beta-1a vartojusiųjų grupėje. Sunkių infekcijų pasireiškė 1,3 % Ocrevus vartojusių pacientų, lyginant su 2,9 % dažniu interferono beta-1a vartojusiųjų grupėje. Placebu kontroliuoto PPIS sirgusių pacientų tyrimo metu infekcijų pasireiškė 72,2 % Ocrevus vartojusių pacientų, lyginant su 69,9 % dažniu placebo grupės pacientams. Sunkių infekcijų pasireiškė 6,2 % Ocrevus vartojusių pacientų, lyginant su 6,7 % dažniu placebo grupės pacientams. Didesnis sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis RIS sirgusiems pacientams buvo stebėtas tarp 2-ųjų ir 3-ųjų gydymo metų, tačiau vėlesniais metais šis dažnis nebuvo didesnis. PPIS sirgusiems pacientams dažnio padidėjimo nestebėta.

#### *Kvėpavimo takų infekcijos*

Kvėpavimo takų infekcijų pasireiškimo dažnis buvo didesnis Ocrevus gydytiems pacientams nei vartojusiems interferono beta-1-a ar placebo.

RIS sirgusių pacientų klinikinį tyrimų metu 39,9 % Ocrevus vartojusių pacientų ir 33,2 % interferono beta-1-a vartojusių pacientų pasireiškė viršutinių kvėpavimo takų infekcija, o 7,5 % Ocrevus vartojusių pacientų ir 5,2 % vartojusiųjų interferono beta-1-a pasireiškė apatinių kvėpavimo takų infekcija.

PPIS sirgusių pacientų klinikinio tyrimo metu 48,8 % Ocrevus vartojusių pacientų ir 42,7 % vartojusiųjų placebo pasireiškė viršutinių kvėpavimo takų infekcija, o 9,9 % Ocrevus vartojusių pacientų ir 9,2 % vartojusiųjų placebo pasireiškė apatinių kvėpavimo takų infekcija.

Ocrevus gydytiems pacientams nustatytos kvėpavimo takų infekcijos daugiausia buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo (80–90 % atvejų).

## *Herpes infekcija*

Veikliuoju preparatu kontroliuojamųjų (RIS sirgusių pacientų) klinikinių tyrimų metu Ocrevus gydytiems pacientams dažniau nei vartojusiesiems interferono beta-1a pasireiškė *herpes* infekcijų, įskaitant juostinę pūslelinę (2,1 %, lyginant su 1,0 %), *herpes simplex* (0,7 %, lyginant su 0,1 %), lūpų pūslelinę (3,0 %, lyginant su 2,2 %), lytinių organų pūslelinę (0,1 %, lyginant su 0 %) ir *herpes* virusų sukeltą infekciją (0,1 %, lyginant su 0 %). Infekcijos daugiausia buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo, ir pacientai pasveiko paskyrus įprastinį gydymą.

Placebu kontroliuoto (PPIS sirgusių pacientų) klinikinio tyrimo metu Ocrevus vartojusiųjų grupėje didesnei daliai pacientų nustatyta lūpų pūslelinės atvejų (2,7 %, lyginant su 0,8 %).

## Laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčiai

### *Imunoglobulinai*

Klinikinių tyrimų kontroliuojamųjų laikotarpių metu pacientams skiriant Ocrevus, nustatytas bendrojo imunoglobulinų kiekio sumažėjimas kraujyje (daugiausia nulemtas IgM kiekio sumažėjimo).

Klinikinio tyrimo duomenys rodo, kad yra ryšys tarp IgG kiekio sumažėjimo (ir mažesnis ryšys tarp IgM ar IgA kiekio sumažėjimo) bei sunkių infekcijų pasireiškimo.

### *Limfocitai*

RIS sirgusiems pacientams limfocitų skaičiaus sumažėjimas žemiau apatinės normos ribos (ANR) stebėtas 20,7 % vartojusiųjų Ocrevus, lyginant su 32,6 % interferono beta-1a vartojusiųjų grupėje. PPIS sirgusiems pacientams limfocitų skaičiaus sumažėjimas žemiau ANR stebėtas 26,3 % vartojusiųjų Ocrevus, lyginant su 11,7 % placebo grupėje.

Dauguma limfocitų skaičiaus sumažėjimo atvejų, pastebėtų Ocrevus vartojusiems pacientams, buvo 1-ojo (< ANR-800 ląstelių/mm<sup>3</sup>) ir 2-ojo (500-800 ląstelių/mm<sup>3</sup>) sunkumo laipsnių. Maždaug 1 % Ocrevus vartojusių pacientų nustatyta 3-iojo laipsnio limfopenija (200-500 ląstelių/mm<sup>3</sup>). Nė vienam pacientui nebuvo nustatyta 4-ojo laipsnio limfopenijos atvejų (< 200 ląstelių/mm<sup>3</sup>).

Buvo pastebėtas sunkių infekcijų pasireiškimo dažnio padidėjimas okrelizumabo vartojusiems pacientams, kai buvo nustatyti bendrojo limfocitų skaičiaus sumažėjimo epizodai. Tačiau sunkių infekcijų atvejų skaičius buvo pernelyg mažas, kad būtų galima padaryti patikimas išvadas.

### *Neutrofilai*

Veikliuoju preparatu kontroliuotu (RIS sirgusiems pacientams) laikotarpiu neutrofilų skaičiaus sumažėjimas žemiau ANR pastebėtas 14,7 % Ocrevus vartojusių pacientų, lyginant su 40,9 % dažniu vartojusiesiems interferono beta-1a. Placebu kontroliuoto (PPIS sirgusių pacientų) klinikinio tyrimo metu neutrofilų skaičiaus sumažėjimas nustatytas didesnei daliai pacientų Ocrevus vartojusiųjų grupėje (12,9 %) nei placebo grupėje (10,0 %); tarp šių atvejų didesnei daliai pacientų Ocrevus vartojusiųjų grupėje (4,3 %) pasireiškė 2-ojo ar didesnio laipsnio neutropenija, lyginant su 1,3 % dažniu placebo grupėje; maždaug 1 % pacientų Ocrevus vartojusiųjų grupėje nustatyta 4-ojo laipsnio neutropenija, lyginant su 0 % dažniu placebo grupėje.

Dauguma sumažėjusio neutrofilų skaičiaus atvejų buvo laikini (konkrečiam Ocrevus vartojusiam pacientui nustatyti tik vieną kartą) ir 1-ojo (nuo žemesnės už ANR reikšmės iki 1 500 ląstelių/mm<sup>3</sup>) arba 2-ojo (1 000-1 500 ląstelių/mm<sup>3</sup>) sunkumo laipsnių. Vienam pacientui buvo nustatyta 3-iojo laipsnio neutropenija (500-1 000 ląstelių/mm<sup>3</sup>) ir vienam pacientui nustatyta 4-ojo laipsnio (< 500 ląstelių/mm<sup>3</sup>) neutropenija, dėl kurios reikėjo skirti specifinį gydymą granulocitų kolonijas stimuliuojančiuoju faktoriu; tačiau abu šie pacientai praėjus neutropenijos epizodui toliau vartojo okrelizumabo. Neutropenija gali pasireikšti praėjus keliems mėnesiams po Ocrevus suleidimo (žr. 4.4 skyrių).

## Kita informacija

Vienas pacientas, kuriam buvo skirta 2 000 mg Ocrevus, mirė dėl nežinomos etiologijos sisteminio uždegiminio atsako sindromo (SUAS), pasireiškusio po magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimo atlikimo praėjus 12 savaičių nuo paskutiniosios vaisto infuzijos; anafilaktoidinė reakcija į MRT gadolinio kontrastinį preparatą galėjo prisidėti prie SUAS pasireiškimo.

## Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9. Perdozavimas**

Klinikinių tyrimų patirties skiriant didesnes dozes nei patvirtinta intraveninė Ocrevus dozė nepakanka. Didžiausia iki šiol IS sergantiems pacientams tirta vaisto dozė yra 2 000 mg, ji buvo skirta kaip dvi po 1 000 mg dozės intraveninės infuzijos kas 2 savaites (II fazės dozės nustatymo tyrimo metu RRIS sirgusiems pacientams). Pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo panašios į pagrindžiančiųjų klinikinių tyrimų metu nustatytąsias Ocrevus saugumo savybes.

Daugiau informacijos apie 2 000 mg Ocrevus dozę vartojusiam pacientui pasireiškusių sisteminio uždegiminio atsako sindromą (SUAS) pateikiama 4.8 skyriuje.

Specifinio antidoto perdozavimo atveju nėra; reikia nedelsiant nutraukti infuziją ir stebėti paciento būklę dėl galimo SISR pasireiškimo (žr. 4.4 skyrių).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1. Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – selektyviųjų imunosupresantų grupė, ATC kodas – L04AA36.

#### Veikimo mechanizmas

Okrelizumabas yra rekombinantinis humanizuotas monokloninis antikūnas, kuris selektyviai jungiasi prie CD20 ekspresuojančių B ląstelių.

CD20 yra ląstelės paviršiaus antigenas, aptinkamas ant B ląstelių pirmtakų, subrendusių ir atminties B ląstelių; tačiau šio antigeno nenustatoma ant limfoidinių kamieninių ląstelių ir plazminių ląstelių.

Tikslus veikimo mechanizmas, kaip pasireiškia terapinis okrelizumabo poveikis IS sergantiems pacientams, nėra iki galo išaiškintas, tačiau manoma, kad dėl CD20 ekspresuojančių B ląstelių skaičiaus sumažėjimo bei jų funkcijos susilpnėjimo pasireiškia imunomoduliuojantis poveikis. Prisijungęs prie ląstelės paviršiaus antigeno okrelizumabas selektyviai sumažina CD20 ekspresuojančių B ląstelių skaičių veikdamas per nuo antikūno priklausomą ląstelių fagocitozės (angl. *antibody-dependent cellular phagocytosis* – ADCP), nuo antikūno priklausomo citotoksinio poveikio ląstelėms (angl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity* – ADCC), nuo komplemento priklausomo citotoksinio poveikio (angl. *complement-dependent cytotoxicity* – CDC) ir apoptozės mechanizmus. Tačiau išlieka B ląstelių skaičiaus ir anksčiau buvusio humoralinio imuniteto atsistatymo galimybė. Be to, vaistas neįtakoja įgimto imuniteto ir bendrojo T ląstelių skaičiaus.

## Farmakodinaminis poveikis

Paskyrus gydymą Ocrevus greitai sumažėja CD19+ B ląstelių skaičius kraujyje; tai pastebima per 14 dienų nuo gydymo pradžios (pirmojo vertinimo laikotarpio metu) ir tai yra laukiamas farmakologinis poveikis. Šis poveikis išliko visą gydymo laikotarpį. Vertinant B ląstelių skaičių tiriamas CD19 antigenas, kadangi Ocrevus skyrimas įtakoja CD20 nustatymą tyrimų metu.

III fazės tyrimų metu iki 5 % pacientų bent vieno vertinimo metu tarp dviejų Ocrevus dozių skyrimo nustatytas B ląstelių skaičiaus atsistatymas (t. y., jų kiekis tapo didesnis už apatinę normos ribą (ANR) arba atsistatė iki prieš pradedant gydymą buvusių reikšmių). PPIS ir RIS sirgusių pacientų tyrimų metu B ląstelių skaičiaus sumažėjimo mastas ir trukmė buvo panašūs.

Ilgiausio stebėjimo laikotarpio metu po paskutiniosios Ocrevus infuzijos skyrimo (II fazės tyrimas WA21493, N = 51) gauti duomenys rodo, kad B ląstelių skaičiaus atsistatymo (t. y., atsistatymo iki prieš pradedant gydymą buvusių reikšmių arba iki ANR, priklausomai nuo to, kas įvyko anksčiau) laiko mediana buvo 72 savaitės (svyravimo nuo 27 iki 175 savaičių). 90 % visų pacientų B ląstelių skaičius atsistatė iki ANR arba iki prieš pradedant gydymą buvusių reikšmių per maždaug dvejus su puse metų po paskutiniosios vaisto infuzijos.

## Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

### *Recidyvuojančios IS formos*

Ocrevus veiksmingumas ir saugumas buvo tirti atlikus du atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, dvigubai maskuotus, veikliuoju preparatu kontroliuojamus, identiško projekto klinikinius tyrimus (WA21092 ir WA21093), kuriuose dalyvavo recidyvuojančiomis IS formomis (nustatyta remiantis 2010 metų *McDonald* kriterijais) sirgę pacientai, kai jiems per paskutiniuosius dvejus metus buvo nustatyta ligos aktyvumo reiškiniai (apibrėžiamų klinikiniais ar vaizdinių tyrimų požymiais). Tyrimų projektas ir pradinės tiriamosios populiacijos ypatybės apibendrinti 3 lentelėje.

Demografiniai duomenys ir pradinės populiacijos ypatybės abejose tiriamosiose grupėse buvo panašūs. Ocrevus vartojusiųjų grupėje (A grupėje) pacientams buvo skiriama po 600 mg vaisto dozę kas 6 mėnesius (1-oji dozė skirta kaip dvi atskiros intraveninės infuzijos po 300 mg, lašinant 2 savaičių intervalu tarp dozių, o kitos dozės skirtos kaip viena 600 mg intraveninė infuzija). B grupės pacientams buvo skirtas interferonas beta-1a (Rebif) po 44 mkg dozę leidžiant injekcijomis po oda 3 kartus per savaitę.



**3 lentelė. Tyrimo projektas, demografiniai duomenys ir pradinės populiacijos ypatybės**

	1-asis tyrimas		2-asis tyrimas	
<b>Tyrimo pavadinimas</b>	<b>WA21092 (OPERA I)</b> <b>(n = 821)</b>		<b>WA21093 (OPERA II)</b> <b>(n = 835)</b>	
<b>Tyrimo projektas</b>				
Tiriamoji populiacija	Recidyvuojančiomis IS formomis sergantys pacientai			
Ligos ypatybės tyrimo atrankos laikotarpiu	Bent du ligos recidyvai per paskutiniuosius dvejus metus arba vienas recidyvas per paskutiniuosius metus; EDSS* balas tarp 0 ir 5,5 (įskaitytinai)			
Tyrimo trukmė	2 metai			
Tiriamosios grupės	A grupė: Ocrevus 600 mg B grupė: interferonas beta-1a 44 mkg s.c. (IFN)			
<b>Pradinės populiacijos ypatybės</b>	Ocrevus 600 mg (n = 410)	IFN 44 mkg (n = 411)	Ocrevus 600 mg (n = 417)	IFN 44 mkg (n = 418)
Vidutinis amžius (metais)	37,1	36,9	37,2	37,4
Amžiaus intervalas (metais) įtraukimo į tyrimą metu	18 – 56	18 – 55	18 – 55	18 – 55
Pasiskirstymas pagal lytį (% vyrų / % moterų)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Ligos trukmės nuo diagnozės nustatymo vidutinė reikšmė / mediana (metais)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Pacientų dalis, kuriems anksčiau nebuvo skirtas ligos eigą modifikuojantis gydymas (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Per paskutiniuosius metus buvusių ligos recidyvų skaičiaus vidurkis	1,31	1,33	1,32	1,34
Pacientų dalis, kuriems nustatyta Gd kaupiančių T1 pažeidimų (%)	42,5	38,1	39,0	41,4
EDSS įvertinimo vidurkis*	2,82	2,71	2,73	2,79

\* Išplėstinė negalios vertinimo skalė (angl. *Expanded Disability Status Scale*).

\*\* Pacientai, kuriems per paskutiniuosius 2 metus iki atsitiktinės atrankos į tyrimą nebuvo skirta jokie gydymo vaistiniai preparatai nuo IS.

Svarbiausieji klinikiniai ir MRT veiksmingumo rezultatai pateikti 4 lentelėje ir 1 pav.

Šių tyrimų rezultatai rodo, kad skiriant Ocrevus reikšmingai sumažėjo ligos recidyvų, subklinikinis ligos aktyvumas vertinant pagal MRT pokyčius ir ligos progresavimas, lyginant su interferono beta-1a 44 mkg injekcijomis po oda vartojusiųjų grupe.

**4 lentelė. Svarbiausios tyrimų WA21092 ir WA21093 klinikinės bei MRT vertinamosios baigtys (RIS sirgusiems pacientams)**

Vertinamosios baigtys	1-asis tyrimas: WA21092 (OPERA I)		2-asis tyrimas: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrevus 600 mg (n = 410)	IFN 44 mkg (n = 411)	Ocrevus 600 mg (n = 417)	IFN 44 mkg (n = 418)
<b>Klinikinės vertinamosios baigtys</b>				
Recidyvų dažnis per metus (pagrindinė vertinamoji baigtis) Santykinis sumažėjimas	0,156 46 % (p < 0,0001)	0,292 47 % (p < 0,0001)	0,155 47 % (p < 0,0001)	0,290 47 % (p < 0,0001)
Pacientų, kuriems nustatytas 12 savaičių trukmės Patvirtintas negalios progresavimas, dalis <sup>3</sup> Rizikos sumažėjimas (apibendrinta analizė <sup>1</sup> ) Rizikos sumažėjimas (atskirų tyrimų duomenys <sup>2</sup> )	9,8 % Ocrevus, lyginant su 15,2 % IFN 40 % (p = 0,0006) <sup>7</sup>			
	43 % (p = 0,0139) <sup>7</sup>		37 % (p = 0,0169) <sup>7</sup>	
Pacientų, kuriems nustatytas 24 savaičių trukmės Patvirtintas negalios progresavimas, dalis <sup>3</sup> Rizikos sumažėjimas (apibendrinta analizė <sup>1</sup> ) Rizikos sumažėjimas (atskirų tyrimų duomenys <sup>2</sup> )	7,6 % Ocrevus, lyginant su 12,0 % IFN 40 % (p = 0,0025) <sup>7</sup>			
	43 % (p = 0,0278) <sup>7</sup>		37 % (p = 0,0370) <sup>7</sup>	
Pacientų, kuriems nustatytas bent 12 savaičių trukmės Patvirtintas negalios pagerėjimas, dalis <sup>4</sup> Santykinis padidėjimas (apibendrinta analizė <sup>1</sup> ) Santykinis padidėjimas (atskirų tyrimų duomenys <sup>2</sup> )	20,7 % Ocrevus, lyginant su 15,6 % IFN 33 % (p = 0,0194)			
	61 % (p = 0,0106)		14 % (p = 0,4019)	
Pacientų, kuriems per 96 tyrimo savaites, nebuvo nustatyta recidyvų, dalis <sup>2</sup>	80,4 % (p < 0,0001)	66,7 % (p < 0,0001)	78,9 % (p < 0,0001)	64,3 % (p < 0,0001)
Pacientų, kuriems nenustatyta ligos aktyvumo požymių, dalis <sup>5</sup> Santykinis padidėjimas <sup>2</sup>	48 % 64 % (p < 0,0001)	29 % 89 % (p < 0,0001)	48 % 89 % (p < 0,0001)	25 % 89 % (p < 0,0001)
<b>MRT vertinamosios baigtys</b>				
T1 Gd kaupiančių pažaidų skaičiaus vidurkis MRT tyrime Santykinis sumažėjimas	0,016 94 % (p < 0,0001)	0,286 95 % (p < 0,0001)	0,021 95 % (p < 0,0001)	0,416 95 % (p < 0,0001)
Naujų ir (arba) padidėjusių T2 hiperintensinių pažaidų skaičiaus vidurkis MRT tyrime Santykinis sumažėjimas	0,323 77 % (p < 0,0001)	1,413 83 % (p < 0,0001)	0,325 83 % (p < 0,0001)	1,904 83 % (p < 0,0001)

Vertinamosios baigtys	1-asis tyrimas: WA21092 (OPERA I)		2-asis tyrimas: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrevus 600 mg (n = 410)	IFN 44 mkg (n = 411)	Ocrevus 600 mg (n = 417)	IFN 44 mkg (n = 418)
Procentinis galvos smegenų tūrio pokytis nuo 24 sav. iki 96 sav.	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Santykinai mažesnis smegenų tūrio sumažėjimas	22,8 % (p = 0,0042) <sup>6</sup>		14,9 % (p = 0,0900)	

<sup>1</sup> Prospektyviai apibendrinti duomenys iš 1-ojo ir 2-ojo tyrimų.

<sup>2</sup> Ne patvirtinamoji p reikšmės analizė; nebuvo iš anksto numatytos analizės hierarchijos dalimi.

<sup>3</sup> Apibrėžiamas kaip padidėjimas  $\geq 1,0$  balu nuo pradinio įvertinimo Išplėstinės negalios vertinimo skalėje (angl. *Expanded Disability Status Scale – EDSS*) tiems pacientams, kurių pradinis EDSS įvertinimas buvo 5,5 balo ar mažesnis, arba padidėjimas  $\geq 0,5$  balo, kai pradinis įvertinimas buvo  $> 5,5$  balo; apskaičiuota *Kaplan-Meier* metodu 96-ąją savaitę.

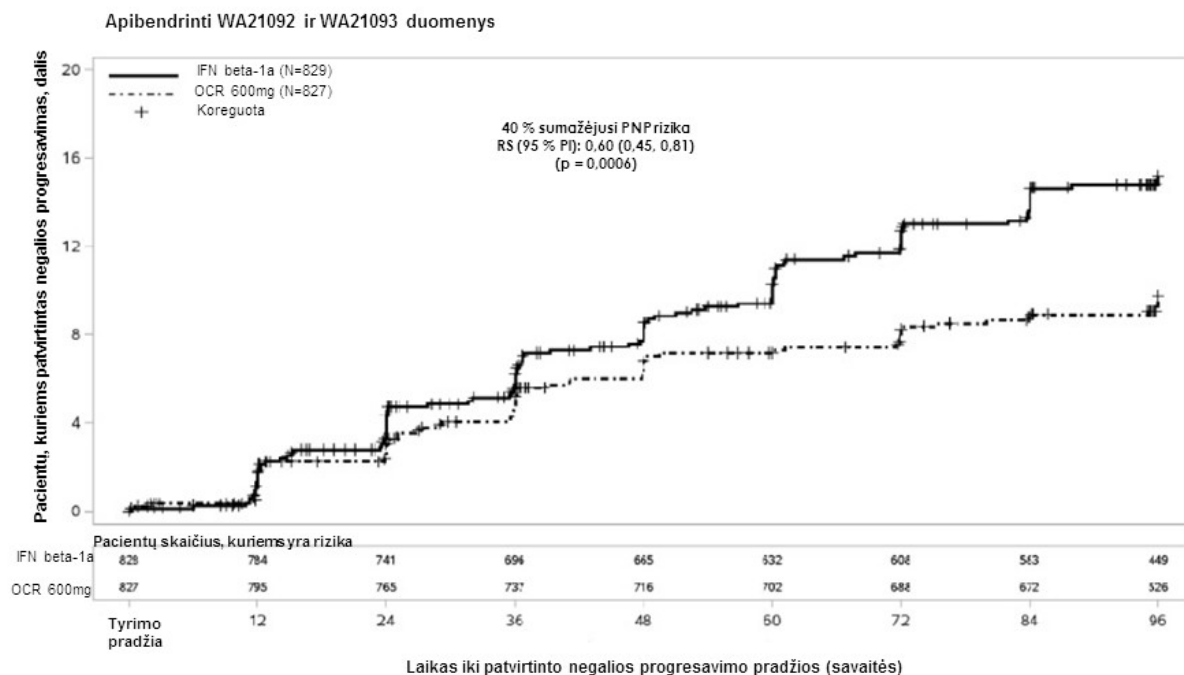
<sup>4</sup> Apibrėžiamas kaip sumažėjimas  $\geq 1,0$  balu nuo pradinio įvertinimo EDSS skalėje tiems pacientams, kurių pradinis EDSS įvertinimas buvo  $\geq 2$  balo ir  $\leq 5,5$  balo, arba sumažėjimas  $\geq 0,5$  balo, kai pradinis įvertinimas buvo  $> 5,5$  balo. Pacientų, kuriems pradinis įvertinimas buvo  $< 2$  balų, duomenys nebuvo įtraukiami į analizę.

<sup>5</sup> Nenustatoma ligos aktyvumo požymių (angl. *No Evidence of Disease Activity – NEDA*) – rodiklis apibrėžiamas kaip tyrimo protokole apibūdintų recidyvų, 12 savaičių trukmės Patvirtinto negalios progresavimo (PNP) ir bet kokių MRT nustatomų aktyvumo požymių (arba Gd kaupiančių T1 pažaidų, arba naujų ar padidėjusių T2 pažaidų) nebuvimas per visą 96 savaičių trukmės tiriamojo vaistinio preparato vartojimo laikotarpį. Žvalgomosios analizės rezultatai pagrįsti visos ITT populiacijos duomenimis.

<sup>6</sup> Ne patvirtinamoji p reikšmė; hierarchinės analizės procedūra baigta prieš pasiekiant vertinamąją baigtį.

<sup>7</sup> *Log-rank* testas.

**1 pav. Kaplan-Meier kreivė, rodanti laiką iki Patvirtinto negalios progresavimo (PNP), išliekančio bent 12 savaičių, pasireiškimo pradžios, kai pirminis neurologinės būklės pablogėjimas pasireiškė dvigubai kduoto gydymo laikotarpiu metu (apibendrinti WA21092 ir WA21093 tyrimų ITT populiacijos duomenys)\***



\* Iš anksto numatyta apibendrinta WA21092 ir WA21093 tyrimų duomenų analizė

Iš anksto numatytos apibendrintos laiko iki PNP, išliekančio bent 12 savaičių, pasireiškimo pradžios analizės rezultatai (40 % rizikos sumažėjimas Ocrevus vartojusiems pacientams, lyginant su interferono beta-1a vartojusiųjų grupe; p = 0,0006) ryškiai koreliavo su laiku iki PNP, išliekančio bent

24 savaites, pasireiškimo pradžios rezultatais (40 % rizikos sumažėjimas Ocrevus vartojusiems pacientams, lyginant su interferono beta-1a vartojusiųjų grupe;  $p = 0,0025$ ).

Į tyrimus buvo įtraukiami pacientai, kuriems nustatyta aktyvi liga, įskaitant tiek aktyvia liga sirgusius ir anksčiau negydytus pacientus, tiek pacientus, kuriems anksčiau buvo skiriamas gydymas, tačiau nebuvo pasiektas pakankamas atsakas; ligos aktyvumas buvo apibrėžiamas klinikiniais ar vaizdinių tyrimų požymiais. Atskirų pacientų populiacijų su skirtingais pradiniais ligos aktyvumo rodikliais, įskaitant aktyvia ir itin aktyvia liga sergančius pacientus, analizės rezultatai rodo, kad Ocrevus poveikis recidyvų dažniui per metus ir 12 savaičių trukmės PNP rodikliams buvo panašus kaip ir bendrojoje populiacijoje.

#### *Pirminė progresuojančioji IS*

Ocrevus veiksmingumas ir saugumas taip pat buvo ištirti atlikus atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo pirminė progresuojančia IS sergantys pacientai (Tyrimas WA25046), kai pagal svarbiausiuosius įtraukimo kriterijus jiems buvo nustatyta ankstyvoji ligos stadija, t. y., pacientų amžius buvo 18-55 metų įskaitytinai; EDSS skalės įvertinimas atrankos laikotarpiu buvo 3,0-6,5 balo; ligos trukmė nuo IS simptomų pasireiškimo pradžios tiems pacientams, kuriems EDSS skalės įvertinimas atrankos laikotarpiu buvo  $\leq 5,0$  balo, buvo mažesnė kaip 10 metų, o pacientams, kuriems EDSS skalės įvertinimas atrankos laikotarpiu buvo  $> 5,0$  balo, ligos trukmė buvo mažesnė kaip 15 metų. Vertinant ligos aktyvumą, net ir progresuojančia IS sergantiems pacientams vaizdiniuose tyrimuose gali būti nustatomi uždegiminių aktyvumui būdingi požymiai (t. y., T1 režime Gd kaupiančios pažaidos ir (arba) aktyvios [naujos ar didėjančios, ar  $\geq 9$ ] pažaidos T2 režime). Į tyrimą nebuvo įtraukiami vyresni kaip 55 metų pacientai. Tyrimo projektas ir pradinės tiriamosios populiacijos ypatybės pateikiami 5 lentelėje.

Demografiniai duomenys ir pradinės populiacijos ypatybės abejose tiriamosiose grupėse buvo panašūs. Atlikus galvos smegenų MRT tyrimą, buvo nustatyti uždegiminių aktyvumui būdingi požymiai, t. y. T1 režime Gd kaupiančios pažaidos arba T2 pažaidos.

III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo PPIS sirgę pacientai, metu visą gydymo laikotarpį pacientams buvo skirta 600 mg Ocrevus kas 6 mėnesius kaip dvi atskiros intraveninės infuzijos po 300 mg, lašinant dviejų savaičių intervalu tarp dozių. Skiriant 600 mg dozės infuzijas RIS sirgusiems pacientams ir dvi po 300 mg infuzijas PPIS sirgusiems pacientams, nustatytos panašios vaistinio preparato FK/FD savybės. SISR pasireiškimo pobūdis infuzijų metu taip pat buvo panašus ir nepriklausė nuo to, ar 600 mg dozė buvo skirta kaip viena 600 mg infuzija, ar kaip dvi atskiros infuzijos po 300 mg lašinant dviejų savaičių intervalu tarp pastarųjų dozių (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius), tačiau kadangi dozuojant 2 x 300 mg režimu bendrasis atskirų infuzijų skaičius buvo didesnis, bendrasis SISR pasireiškimo skaičius taip pat buvo didesnis. Todėl po 1-osios dozės skyrimo toliau Ocrevus rekomenduojama skirti kaip vieną 600 mg dozės infuziją (žr. 4.2 skyrių), kad būtų mažesnis bendrasis atskirų infuzijų skaičius (o kartu ir mažesnė ekspozicija profilaktiniam gydymui skiriamiems metilprednizolonui bei antihistamininiams preparatams) ir mažesnis su infuzija susijusių reakcijų dažnis.

**5 lentelė. WA25046 tyrimo projektas, demografiniai duomenys ir pradinės populiacijos ypatybės**

<b>Tyrimo pavadinimas</b>	<b>Tyrimas WA25046 ORATORIO (n = 732)</b>	
<b>Tyrimo projektas</b>		
Tiriamoji populiacija	Pirmine progresuojančia IS forma sergantys pacientai	
Tyrimo trukmė	Nulemta reiškinio pasireiškimo ( <i>Mažiausiai 120 savaičių ir 253 patvirtintų negalios progresavimo atveju</i> ) ( <i>Stebėjimo laikotarpio trukmės mediana: Ocrevus grupėje 3,0 metų, placebo grupėje 2,8 metų</i> )	
Ligos ypatybės tyrimo atrankos laikotarpiu	Amžius 18-55 metai, EDSS 3,0-6,5 balo	
Tiriamosios grupės	A grupė: Ocrevus 600 mg B grupė: Placebas, atsitiktinė atranka santykiu 2:1	
<b>Pradinė ypatybės</b>	Ocrevus 600 mg (n = 488)	Placebas (n = 244)
Vidutinis amžius (metais)	44,7	44,4
Amžiaus intervalas (metais) įtraukimo į tyrimą metu	20–56	18–56
Pasiskirstymas pagal lytį (% vyrų / % moterų)	51,4/48,6	49,2/50,8
Ligos trukmės nuo PPIS diagnozės nustatymo vidutinė reikšmė / mediana (metais)	2,9/1,6	2,8/1,3
EDSS įvertinimo vidurkis	4,7	4,7

Svarbiausieji klinikiniai ir MRT veiksmingumo rezultatai pateikti 6 lentelėje ir 2 pav.

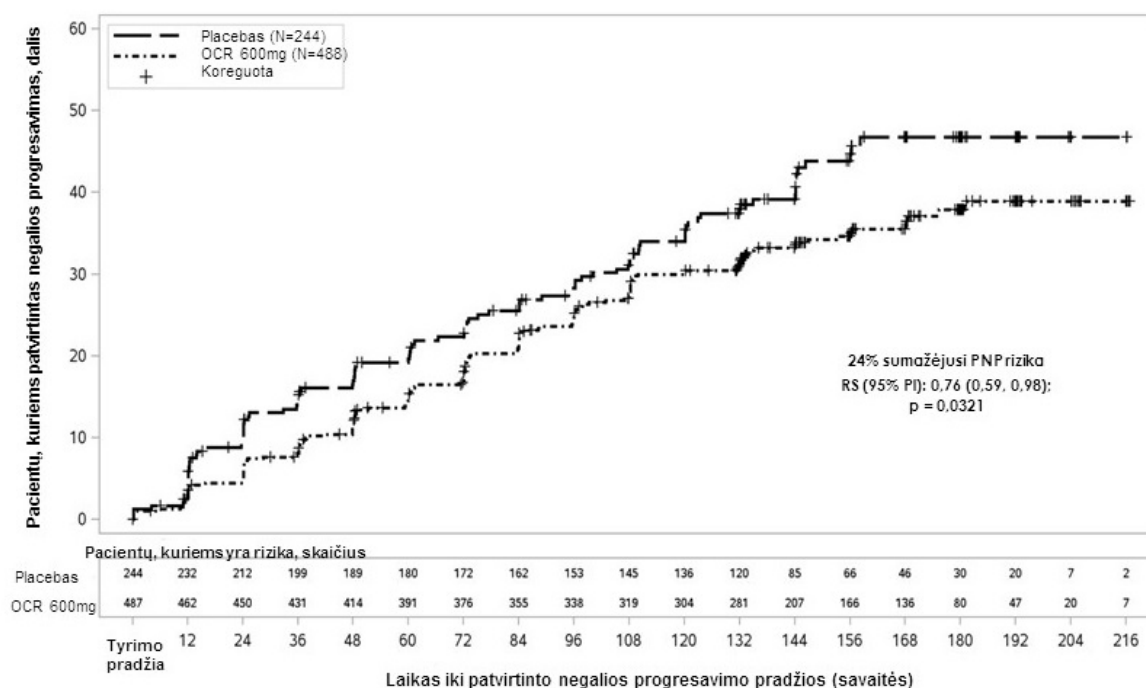
Šio tyrimo rezultatai rodo, kad skiriant Ocrevus reikšmingai sulėtėjo ligos progresavimas ir sumažėjo ėjimo greičio blogėjimas, lyginant su placebo vartojusiųjų grupe.

**6 lentelė. Svarbiausios WA25046 tyrimo klinikinės ir MRT vertinamosios baigtys (sergantiesiems PPIS)**

Vertinamosios baigtys	3-iasis tyrimas	
	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrevus 600 mg (n = 488)	Placebas (n = 244)
<b>Klinikinės vertinamosios baigtys</b>		
<b>Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis</b> Pacientų, kuriems nustatytas 12 savaičių trukmės Patvirtintas negalios progresavimas, dalis <sup>1</sup> (pagrindinė vertinamoji baigtis)	30,2 %	34,0 %
Rizikos sumažėjimas	24 % (p = 0,0321)	
Pacientų, kuriems nustatytas 24 savaičių trukmės Patvirtintas negalios progresavimas, dalis <sup>1</sup>	28,3 %	32,7 %
Rizikos sumažėjimas	25 % (p = 0,0365)	
Procentinis 25 pėdų ėjimo laiko pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 120-osios savaitės	38,9	55,1
Santykinis ėjimo laiko rodiklio progresavimo sumažėjimas	29,4 % (p = 0,0404)	
<b>MRT vertinamosios baigtys</b>		
Procentinis T2 hiperintensinių pažeidimų tūrio pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 120-osios savaitės	-3,4	7,4
	(p < 0,0001)	
Procentinis galvos smegenų tūrio pokytis nuo 24-osios savaitės iki 120-osios savaitės	-0,902	-1,093
Santykinai mažesnis smegenų tūrio sumažėjimas	17,5 % (p = 0,0206)	

<sup>1</sup> Apibrėžiamas kaip padidėjimas  $\geq 1,0$  balu nuo pradinio įvertinimo EDSS skalėje tiems pacientams, kurių pradinis EDSS įvertinimas buvo 5,5 balo ar mažesnis, arba padidėjimas  $\geq 0,5$  balo, kai pradinis įvertinimas buvo  $> 5,5$  balo; apskaičiuota *Kaplan-Meier* metodu 120-ąją savaitę.

**2 pav. Kaplan-Meier kreivė, rodanti laiką iki Patvirtinto negalios progresavimo (PNP), išliekančio bent 12 savaičių, pasireiškimo pradžios, kai pirminis neurologinės būklės pablogėjimas pasireiškė dvigubai koduoto gydymo laikotarpio metu (apibendrinti WA25046 tyrimo ITT populiacijos duomenys)\***



\* Į šią analizę įtrauktų visų pacientų būklė buvo stebima mažiausiai 120 savaičių. Pagrindinė analizė paremta visais sukauptais atvejais.

Iš anksto suplanuotos pagrindinės vertinamosios baigties pogrupių analizės, kuri neturėjo pakankamos galios, duomenys rodo, kad jaunesniems pacientams arba tiems, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta T1 režime Gd kaupiančių pažaidų, pasiekama didesnė gydymo nauda, lyginant su vyresniais pacientais arba tais, kuriems nebuvo T1 režime Gd kaupiančių pažaidų ( $\leq 45$  metų: RS 0,64 (0,45; 0,92),  $> 45$  metų: RS 0,88 (0,62; 1,26). Pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta T1 režime Gd kaupiančių pažaidų: RS 0,65 (0,40; 1,06), pacientams, kuriems tyrimo pradžioje nebuvo nustatyta T1 režime Gd kaupiančių pažaidų: RS 0,84 (0,62; 1,13).

Be to, *post-hoc* duomenų analizės rodo, kad jaunesniems pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta T1 režime Gd kaupiančių pažaidų, pasireiškė geresnis gydomasis poveikis:  $\leq 45$  metų: RS 0,52 (0,27; 1,00);  $\leq 46$  metų (amžiaus mediana WA25046 tyrimo): RS 0,48 (0,25; 0,92);  $< 51$  metų: RS 0,53 (0,31; 0,89).

Atlikta *post-hoc* duomenų analizė vertinant Pailgintą kontroliuojamą laikotarpį (PKL), kurį sudarė dvigubai koduoto gydymo etapas ir maždaug 9 papildomų mėnesių trukmės kontroliuojamas stebėjimo laikotarpis prieš pacientams pradėdant dalyvauti Tęstiniame atvirajame tyrimo (TAT) arba kol pacientas nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą. Po 144 savaičių pacientų dalis, kuriems nustatytas 24 savaičių trukmės Patvirtintas negalios progresavimas EDSS skalėje iki  $\geq 7,0$  balo (24 sav.-PNP reikšmė EDSS skalėje  $\geq 7,0$  balo, t. y. laikas iki neįgaliojo vežimėlio), buvo 9,1 % placebo grupėje, lyginant su 4,8 % dalimi Ocrevus vartojusiųjų grupėje, o tai rodo 47 % mažesnę riziką laikui iki neįgaliojo vežimėlio (RS 0,53 [0,31; 0,92]) Pailgintu kontroliuojamu laikotarpiu. Kadangi šie rezultatai buvo tik žvalgomojo pobūdžio ir apėmė duomenis jau po atkodavimo, rezultatus reikėtų interpretuoti atsargiai.

## *Papildomas trumpesnės infuzijos tyrimas*

Trumpesnės (2 valandų trukmės) Ocrevus infuzijos saugumas buvo ištirtas atlikus prospektyvinį, daugiacentrį, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, kontroliuojamą, lygiagrečių grupių papildomą tyrimą, kuris buvo MA30143 tyrimo (Ensemble) dalimi. Buvo įtraukti recidyvuojančia-remituojančia išsėtine skleroze sergantys pacientai, kuriems anksčiau nebuvo skirtas kitoks ligos eigą modifikuojantis gydymas. Pirmoji Ocrevus dozė buvo skiriama kaip dvi infuzijos po 300 mg (iš viso 600 mg), tarp kurių buvo 14 dienų intervalas. Antrosios ir vėlesnių dozių (nuo 2-osios iki 6-osios dozių) infuzijoms pacientai atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstyti į dvi grupes: įprastinės infuzijos grupę, kai Ocrevus buvo lašinamas per maždaug 3,5 valandos kas 24 savaites, arba trumpesnės infuzijos grupę, kai Ocrevus buvo lašinamas per maždaug 2 valandas kas 24 savaites. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal geografinį regioną ir pagal dozę, kuri pacientams buvo skirta pirmosios randomizacijos metu.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems pirmosios nuo atsitiktinės atrankos sulašintos Ocrevus infuzijos metu arba per 24 valandas po jos pasireiškė SISR, dalis. Pirminė analizė buvo atlikta tuomet, kai buvo randomizuota 580 pacientų. Pacientų, kuriems pirmosios nuo atsitiktinės atrankos sulašintos Ocrevus infuzijos metu arba per 24 valandas po jos pasireiškė SISR, dalis trumpesnės infuzijos grupėje buvo 24,6 %, lyginant su 23,1 % rodmeniu įprastinės infuzijos grupėje. Skirtumai tarp stratifikuotų pogrupių buvo panašūs. Apibendrinant, visose randomizuotų dozių grupėse daugelis SISR buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo, ir tik dvi SISR buvo intensyvaus pobūdžio (po vieną tokią SISR kiekvienoje grupėje). Nebuvo nustatyta pavojų gyvybei kėlusių, mirtį lėmusių ar sunkių SISR.

### Imunogeniškumas

IS tyrimuose (WA21092, WA21093 ir WA25046) dalyvavusiems pacientams įvairiais laikotarpiais (prieš pradėdant skirti vaistinių preparatų ir kas 6 mėnesius po jų skyrimo visu klinikinių tyrimų laikotarpiu) buvo atlikti antikūnų prieš vaistinį preparatą (angl., *anti-drug antibodies – ADA*) nustatymo tyrimai. Iš 1 311 pacientų, kuriems buvo skirta Ocrevus, 12 (~1 %) pacientų nustatyta ADA prieš vaistinį preparatą, o iš pastarųjų 2 pacientams buvo nustatyta neutralizuojančių antikūnų. ADA prieš vaistinį preparatą įtakos vaisto saugumui ir veiksmingumui negalima įvertinti, atsižvelgiant į nedidelį su Ocrevus vartojimu susijusių ADA nustatymo dažnį.

### Imunizacijos

RIS sirgusių pacientų (N = 102) atsitiktinės atrankos atviro klinikinio tyrimo metu pacientų, kuriems 8-ąją savaitę po skiepavimo atsakas į stabilgės vakciną buvo teigiamas, procentinė dalis okrelizumabo grupėje buvo 23,9 %, o kontrolės grupėje - 54,5 % (be gydymo ligos eigą modifikuojančiais vaistais arba beta interferonu). Specifinių antikūnų prieš stabilgės toksoidą geometrinis titrų vidurkis 8-ąją savaitę buvo, atitinkamai, 3,74 ir 9,81 TV / ml. Teigiamas atsakas į  $\geq 5$  23-PP vakcinos serotipus 4-ąją savaitę po skiepavimo okrelizumabo grupėje buvo 71,6 % ir 100 % kontrolės grupėje. Okrelizumabu gydytiems pacientams papildoma vakcinos dozė (13-PCV), sušvirkšta po skiepavimo 23-PP vakcina praėjus 4 savaitėms, atsako į 12 serotipų, esančių ir 23-PP vakcinoje reikšmingai nepagerino. Pacientų, kurie įgijo seroprotekcinis titrus prieš penkias gripo viruso padermes, procentinė dalis gydytų okrelizumabu grupėje ir kontrolinėje grupėje buvo, atitinkamai, prieš skiepimą 75,0 - 97,0 % ir 20,0 - 60,0 %, o 4-ąją savaitę buvo 16,7 - 43,8 % ir 55,6 - 80,0 %. Žiūrėkite 4.4 ir 4.5 skyrius.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Ocrevus tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių gydant išsėtine skleroze sergančius pacientus duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).



## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Okrelizumabo farmakokinetinės savybės IS sergančių pacientų tyrimų metu buvo apibūdintos dviejų terpių modelyje su nuo laiko priklausomu klirensu, o nustatyti FK rodikliai buvo būdingi kaip ir IgG1 monokloninių antikūnų grupei.

Bendroji ekspozicija (AUC rodiklis per 24 savaičių trukmės dozavimo intervalą) buvo identiška tiek vaistą skiriant 2 x 300 mg režimu PPIS sergantiems pacientams, tiek 1 x 600 mg režimu RIS sergantiems pacientams, kaip ir buvo tikimasi atsižvelgiant į tai, jog skirtos identiškos vaisto dozės. Plotas po koncentracijos kreive (AUC<sub>τ</sub>) po ketvirtosios 600 mg okrelizumabo dozės skyrimo buvo 3 510 μg/ml•parą, o didžiausios koncentracijos (C<sub>max</sub>) vidurkis buvo 212 μg/ml RIS sirgusiems pacientams (skiriant 600 mg infuziją) ir 141 μg/ml PPIS sirgusiems pacientams (skiriant 300 mg infuzijas).

### Absorbicija

Ocrevus skiriamas intraveninės infuzijos būdu. Tyrimų vaisto skiriant kitu būdu neatlikta.

### Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenimis apskaičiuota, kad pasiskirstymo centrinėje terpėje tūris yra 2,78 litro. Apskaičiuota, kad pasiskirstymo periferinėje terpėje tūris ir klirenso tarp terpių rodiklis yra atitinkamai 2,68 litro ir 0,294 litro per parą.

### Biotransformacija

Ocrevus metabolizmas tiesiogiai netirtas, kadangi antikūnai daugiausia pašalinami vykstant jų katabolizmui (t. y., skaidant į peptidus ir aminorūgštis).

### Eliminacija

Apskaičiuota, kad pastovus klirensas yra 0,17 litro per parą, pradinis nuo laiko priklausantis klirensas yra 0,0489 litro per parą ir jis mažėja esant 33 savaičių pusėjimo intervalui. Okrelizumabo galutinis pusinės eliminacijos laikas yra 26 dienos.

### Farmakokinetika specialiųjų populiacijų pacientų organizmuose

#### *Vaikų populiacija*

Tyrimų, kurių metu būtų tirta okrelizumabo farmakokinetika vaikams ar jaunesniems kaip 18 metų amžiaus paaugliams, neatlikta.

#### *Senyvi pacientai*

Specifinių tyrimų, kurių metu būtų tirta okrelizumabo farmakokinetika  $\geq$  55 metų pacientams, neatlikta, kadangi turima nedaug klinikinės patirties (žr. 4.2 skyrių).

#### *Inkstų veiklos sutrikimas*

Specialiųjų farmakokinetikos tyrimų šioje populiacijoje neatlikta. Į klinikinius tyrimus buvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nesunkus inkstų veiklos sutrikimas, ir šiems pacientams Ocrevus farmakokinetikos pokyčių nustatyta nebuvo. Neturima informacijos apie FK savybes pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų veiklos sutrikimas.

## *Kepenų veiklos sutrikimas*

Specialiųjų farmakokinetikos tyrimų šioje populiacijoje neatlikta. Į klinikinius tyrimus buvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nesunkus kepenų veiklos sutrikimas, ir šiems pacientams farmakokinetikos pokyčių nustatyta nebuvo. Neturima informacijos apie FK savybes pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Kancerogeninio ar mutageninio okrelizumabo poveikio tyrimų neatlikta.

Su *cynomolgous* beždžionėmis atliktų dviejų poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimų duomenys rodo, kad okrelizumabo skyrimas nuo 20-osios dienos po gestacijos pradžios bent iki jauniklių atsivedimo buvo susijęs su glomerulopatijos pasireiškimu, limfoidinių folikulų susidarymu kaulų čiulpuose, limfoplazmocitiniu inkstų uždegimu ir sumažėjusiu sėklidžių svoriu palikuoniams. Šių tyrimų metu patelėms skirtos tokios preparato dozės, kad susidariusios didžiausios koncentracijos serume (C<sub>max</sub>) vidurkis buvo nuo 4,5 karto iki 21 karto didesnis nei tikėtina koncentracija vaisto skiriant žmonėms.

Nustatyti penki jauniklių naujagimių nugaišimo atvejai, vienas iš kurių buvo susijęs su organizmo nusilpimu dėl priešlaikinio atsivedimo ir kartu buvusios oportunistinės bakterinės infekcijos, kitas – su infekciniu meningoencefalitu, pažeidusiu smegenėles, atsivestam jaunikliui, kai patelei pasireiškė aktyvi bakterinė infekcija (mastitas), o dar trys atvejai buvo susiję su geltos ir kepenų pažaidos požymių pasireiškimu, įtariant virusinę etiologiją (galimai sukeltą poliomaviruso). Visų šių penkių patvirtintų ar įtartų infekcijų eiga galimai buvo įtakojama sumažėjusio B ląstelių skaičiaus. Nustatyta, kad atsivestiems jaunikliams, kai patelėms buvo skirta okrelizumabo, postnataliniu laikotarpiu buvo sumažėjęs B ląstelių populiacijų skaičius. Patelių piene laktacijos laikotarpiu buvo nustatyti išmatuojami okrelizumabo kiekiai (lygūs maždaug 0,2 % mažiausiosios koncentracijos serume, nustatytos nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Natrio acetatas trihidratas  
Ledinė acto rūgštis  
Trehalozė dihidratas  
Polisorbatas 20  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Nesuderinamumo tarp Ocrevus ir polivinilchlorido (PVC) ar poliolfino (PO) maišelių ir intraveninių infuzinių sistemų nenustatyta.

Ocrevus skiedimui nenaudokite kitų skiediklių nei nurodytasis 6.6 skyriuje, kadangi jų naudojimas neištirtas.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

#### Neatidarytas flakonas

24 mėnesiai

#### Praskiestas tirpalas infuzijai į veną

Nustatyta, kad paruoštas tirpalas fiziškai ir chemiškai išlieka stabilus 24 valandas, laikant 2 °C - 8 °C temperatūroje, ir vėliau dar 8 valandas, laikant kambario temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu paruoštas tirpalas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas. Paprastai paruošto tirpalo negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C - 8 °C temperatūroje ir vėliau dar 8 valandas kambario temperatūroje, nebent tirpalas buvo praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Jeigu infuzijos į veną negalima pabaigti tą pačią dieną, likusį tirpalą reikia išmesti.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

10 ml koncentrato stikliniame flakone. Pakuotėje yra 1 arba 2 flakonai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

#### Skiedimo instrukcijos

Ocrevus turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas, naudodamas aseptinę techniką. Flakono negalima purtyti. Praskiesto infuzinio tirpalo paruošimui reikia naudoti sterilią adatą ir švirkštą.

Preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Jeigu pastebima, jog pakitusi tirpalo spalva arba jame yra dalelių, tirpalo vartoti negalima (žr. 3 skyrių, kuriame pateikiamas tirpalo apibūdinimas).

Ocrevus vaistinį preparatą prieš vartojimą būtina praskiesti. Ocrevus tirpalas intraveniniam vartojimui paruošiamas praskiedžiant vaistinį preparatą infuziniam maišelyje, kuriame yra izotoninio 0,9 % natrio chlorido tirpalo (300 mg / 250 ml arba 600 mg / 500 ml), iki galutinės vaisto koncentracijos, kuri yra maždaug 1,2 mg / ml.

Praskiestą infuzinį tirpalą būtina suleisti naudojant infuzinę sistemą su 0,2 mikrono ar 0,22 mikrono vidiniu filtru.

Prieš pradėdant infuziją į veną infuzinio maišelio turinys turi būti kambario temperatūros.

## Tvarkymas

*Nesuvartoto ar pasibaigusio tinkamumo laiko vaistinio preparato tvarkymas*

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1231/001  
EU/1/17/1231/002

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2018 m. sausio 08 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

2021 m. balandžio 20 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Genentech Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville  
CA 95688  
Jungtinės Amerikos Valstijos

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ocrevus 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui  
okrelizumabas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Viename 10 ml flakone yra 300 mg okrelizumabo (30 mg/ml).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Natrio acetatas trihidratas  
Ledinė acto rūgštis  
Trehalozė dihidratas  
Polisorbatas 20  
Injekcinis vanduo

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Koncentratas infuziniam tirpalui  
300 mg/10 ml  
1 flakonas  
2 flakonai

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Praskiedus leisti į veną  
Flakono negalima purtyti

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1231/001 1 - flakono pakuotė

EU/1/17/1231/002 2 - flakonų pakuotė

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Ocrevus 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui  
okrelizumabas  
Praskiedus leisti i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

300 mg/10 ml

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Ocrevus 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui okrelizumabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ocrevus ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Ocrevus
3. Kaip skiriamas Ocrevus
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ocrevus
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Ocrevus ir kam jis vartojamas

##### Kas yra Ocrevus

Ocrevus sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos okrelizumabu. Tai yra baltymo, vadinamo monokloniniu antikūnu, tipas. Antikūnai veikia Jūsų organizme prisijungdami prie specifinių taikinių.

##### Kam Ocrevus vartojamas

Ocrevus vartojamas gydyti suaugusiesiems, sergantiems:

- recidyvuojančia išsėtinės sklerozės (RIS) forma;
- ankstyvąja pirmine progresuojančia išsėtine skleroze (PPIS).

##### Kas yra išsėtinė sklerozė

Išsėtinė sklerozė (IS) pažeidžia centrinę nervų sistemą, ypačingai galvos smegenyse ir nugaros smegenyse esančias nervines skaidulas. Sergant IS, imuninė sistema (organizmo apsauginė sistema) funkcionuoja neteisingai, žaloja aplink nervines ląsteles esantį apsauginį dangalą (vadinamą mielino apvalkalu) ir sukelia uždegimą. Pažeidus mielino apvalkalą sutrinka įprasta nervų veikla.

IS simptomai priklauso nuo to, kuri centrinės nervų sistemos dalis pažeidžiama, taigi gali pasireikšti vaikščiojimo ir pusiausvyros sutrikimų, raumenų silpnumas, tirpimo pojūtis, dvejinimasis ar neryškus matymas, sutrikusi koordinacija ir šlapinimosi sutrikimų.

- **Recidyvuojančiomis IS formomis sergantiems pacientams** pasireiškia pasikartojančių ligos simptomų atkryčių (recidyvų). Tuomet ligos simptomų gali pasireikšti greitai per kelias valandas arba jie vystosi lėtai per keletą dienų. Tarp atkryčių ligos simptomai visiškai išnyksta arba palengvėja, tačiau pažeidimų gali vis kauptis ir tai gali sukelti nuolatinę negalią.

- **Pirminė progresuojančia IS sergantiems pacientams** pasireiškiantys simptomai paprastai nuo ligos pradžios palaipsniui vis blogėja.

### **Kaip Ocrevus veikia?**

Ocrevus prisijungia prie specifinių B ląstelių; tai yra tam tikro tipo baltosios kraujo ląstelės, kurios dalyvauja imuninės sistemos veikloje ir yra svarbios vystantis IS. Ocrevus tikslingai veikia ir pašalina šias specifines B ląsteles. Dėl to sumažėja uždegimas bei mielino apvalkalo pažeidimas, mažėja tikimybė pasireikšti ligos recidyvui ir sulėtėja Jūsų ligos progresavimas.

- **Recidyvuojančiomis IS (RIS) formomis sergantiems pacientams** Ocrevus padeda reikšmingai sumažinti ligos atkryčių (recidyvų) skaičių ir reikšmingai sulėtinti ligos progresavimą. Vartojant Ocrevus taip pat reikšmingai padidėja tikimybė, kad pacientui nebus nustatoma jokių ligos aktyvumo požymių (galvos smegenų pažeidimų, recidyvų ir negalios progresavimo).
- **Pirminė progresuojančia IS (PPIS) sergantiems pacientams** Ocrevus padeda sulėtinti ligos progresavimą ir ėjimo greičio blogėjimą.

## **2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Ocrevus**

### **Ocrevus Jums skirti negalima:**

- jeigu yra alergija okrelizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu šiuo metu sergate infekcine liga;
- jeigu kas nors Jums yra sakęs, kad ryškiai sutrikusi Jūsų imuninės sistemos veikla;
- jeigu sergate vėžiu.

Jeigu nesate tikri dėl šių sąlygų, prieš Jums paskiriant Ocrevus pasitarkite su gydytoju.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

**Pasitarkite su gydytoju prieš Jums paskiriant Ocrevus**, jeigu Jums tinka bet kuri iš toliau nurodytų sąlygų. Gydytojas gali nuspręsti atidėti Jūsų gydymo Ocrevus pradžia arba gali nuspręsti, jog Jums negalima skirti Ocrevus, jeigu:

- sergate **infekcine liga**. Prieš paskirdamas Jums Ocrevus gydytojas nurodys palaukti, kol infekcija visiškai praeis;
- kada nors anksčiau sirgote **hepatitu B** arba Jūs esate hepatito B viruso nešiotoju. Tai svarbu dėl to, kad į Ocrevus panašių vaistų vartojimas gali sukelti pakartotinį hepatito B viruso suaktyvėjimą. Prieš paskirdamas gydymą Ocrevus gydytojas patikrins, ar Jums nėra hepatito B infekcijos pasireiškimo rizikos. Pacientai, kurie anksčiau sirgo hepatitu B arba kurie yra hepatito B viruso nešiotojai, turės atlikti kraujo tyrimus, ir jų būklę gydytojas stebės dėl hepatito B infekcijos pasireiškimo požymių;
- sergate **vėžiu** arba sirgote vėžiu anksčiau. Gydytojas gali nuspręsti atidėti Jūsų gydymo Ocrevus pradžia.

### **Poveikis imuninei sistemai**

- **Ligos, kurios pažeidžia Jūsų imuninę sistemą:** jeigu sergate kita liga, kuri pažeidžia imuninę sistemą. Tokiu atveju Jums galbūt negalima vartoti Ocrevus.

- **Vaistai, kurie slopina Jūsų imuninę sistemą:** jeigu anksčiau vartojote, šiuo metu vartojate ar planuojate vartoti vaistų, kurie slopina imuninės sistemos veiklą, pavyzdžiui, chemoterapijos preparatų, imunosupresantų ar kitų IS gydyti skiriamų vaistų. Gydytojas gali nuspręsti atidėti Jūsų gydymo Ocrevus pradžia arba gali paprašyti nutraukti šių vaistų vartojimą prieš Jums paskiriant Ocrevus. Daugiau informacijos patiekama toliau poskyryje „Kiti vaistai ir Ocrevus“.

### Su infuzija susijusios reakcijos

- Su infuzija susijusios reakcijos yra dažniausias šalutinis Ocrevus sukeliamas poveikis.
- **Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireiškia bet kokia su infuzija susijusi reakcija** (su infuzija susijusių reakcijų sąrašas nurodytas 4 skyriuje). Su infuzija susijusių reakcijų gali pasireikšti infuzijos metu ar iki 24 valandų po infuzijos pabaigos.
- Siekiant sumažinti su infuzija susijusių reakcijų pasireiškimo riziką, gydytojas prieš kiekvieną Ocrevus infuziją paskirs kitų vaistų (žr. 3 skyrių) ir atidžiai stebės Jūsų būklę infuzijos metu ir dar bent vieną valandą po infuzijos pabaigos.

### Infekcijos

- Pasitarkite su gydytoju prieš Jums paskiriant Ocrevus, jeigu manote, jog sergate infekcine liga. Prieš paskirdamas Ocrevus gydytojas palauks, kol infekcija visiškai išnyks.
- Vartodami Ocrevus galite lengviau užsikrėsti infekcinėmis ligomis. Taip yra todėl, kad imuninės ląstelės, kurias veikia Ocrevus, taip pat padeda kovoti su infekcijomis.
- Prieš pradėdant gydymą Ocrevus ir prieš skiriant kitas vaisto infuzijas, gydytojas gali Jums nurodyti atlikti kraujo tyrimus, kad galėtų ištirti Jūsų imuninės sistemos veiklą, kadangi ryškiai sutrikus imuninės sistemos veiklai galite dažniau sirgti infekcinėmis ligomis.
- Jeigu Ocrevus Jums skiriamas dėl to, kad sergate pirmine progresuojančia išsėtine skleroze, ir kartu Jums yra apsunkintas rijimas, Ocrevus vartojimas gali didinti sunkaus plaučių uždegimo pasireiškimo riziką.
- **Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu gydymo Ocrevus metu ar jį baigus Jums pasireiškė bet kurių iš toliau nurodytų infekcijos požymių:**
  - karščiavimas arba šaltkrėtis;
  - kosulys, kuris nepraeina;
  - herpes infekcija (pavyzdžiui, lūpų pūslelinė, juostinė pūslelinė ar lytinių organų pūslelinė).
- **Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu manote, kad Jūsų IS pablogėjo arba jeigu pastebėtumėte bet kokių naujų simptomų.** Tai svarbu dėl to, kad labai retai gali pasireikšti gyvybei pavojų lemianti galvos smegenų infekcija, vadinama progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL), kurios sukeliama simptomai yra panašūs į IS simptomus. PDL atvejų gali pasireikšti pacientams, kurie vartoja į Ocrevus panašių vaistų ir kitų vaistų nuo IS.
- **Pasakykite savo partneriui ar globėjui,** kad Jums skiriamas gydymas Ocrevus. Jie gali pastebėti PDL simptomų, kurių patys nepastebite, pavyzdžiui, atminties spragas, apsunkintą mąstymą, apsunkintą vaikščiojimą, regėjimo lauko netekimą, Jūsų kalbėjimo pobūdžio pokyčius, ir kuriuos gali reikėti ištirti gydytojui.

### Skiepijimas vakcinomis

- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums neseniai buvo skirta bet kokia vakcina arba jeigu ketinate ją skiepytis artimiausioje ateityje.
- Kol Jums skiriamas gydymas Ocrevus, Jums negalima skirti gyvųjų ar gyvųjų susilpnintų vakcinų (pavyzdžiui, BCG skiepijimas nuo tuberkuliozės ar vakcinų nuo geltonosios karštinės).
- Jūsų gydytojas gali rekomenduoti Jums pasiskiepyti sezonine gripo vakcina.
- Gydytojas prieš Jums paskirdamas gydymą Ocrevus patikrins, ar Jus reikia skiepyti kokia nors vakcina. Bet kokia vakcina turi būti paskirta likus bent 6 savaitėms iki gydymo Ocrevus pradžios.

## Vaikams ir paaugliams

Ocrevus nėra skirtas vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus paaugliams. Taip yra dėl to, kad vaisto poveikis šios amžiaus grupės pacientams dar neištirtas.

## Kiti vaistai ir Ocrevus

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Ypatingai svarbu, kad gydytojui pasakytumėte, jeigu:

- kada nors anksčiau vartojote, šiuo metu vartojate ar ketinate vartoti **vaistų, kurie slopina imuninės sistemos veiklą**, pavyzdžiui, chemoterapijos preparatų, imunosupresantų ar kitų IS gydyti skiriamų vaistų. Šių vaistų, vartojamų kartu su Ocrevus, poveikis imuninei sistemai gali būti per stiprus. Gydytojas gali nuspręsti atidėti Jūsų gydymo Ocrevus pradžia arba gali paprašyti nutraukti šių vaistų vartojimą prieš Jums paskiriant Ocrevus;
- vartojate **padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti skiriamų vaistų**. Tai svarbu dėl to, kad vartojant Ocrevus gali sumažėti kraujospūdis. Gydytojas gali nurodyti nutraukti šių padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti skiriamų vaistų vartojimą likus 12 valandų iki kiekvienos Ocrevus infuzijos.

Jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau išvardytų sąlygų (arba nesate dėl to tikri), prieš Jums paskiriant Ocrevus pasitarkite su gydytoju.

## Nėštumas

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš Jums paskiriant Ocrevus pasitarkite su gydytoju. Tai svarbu dėl to, kad Ocrevus gali prasiskverbti pro placentą ir paveikti Jūsų kūdikį.
- Nevartokite Ocrevus nėštumo metu, nebent tai aptarėte su gydytoju. Gydytojas apsvarstys Ocrevus vartojimo naudą Jums ir galimą riziką Jūsų kūdikiui.
- Prieš skiepydami savo kūdikį pasitarkite su gydytoju.

## Kontracepcijos priemonės moterims

Jeigu esate pastoti galinti moteris, privalote naudoti kontracepcijos priemones:

- gydymo Ocrevus metu ir
- dar 12 mėnesių po paskutiniosios Ocrevus infuzijos.

## Žindymo laikotarpis

Gydymo Ocrevus metu nežindykite kūdikio. Tai svarbu dėl to, kad Ocrevus gali išsiskirti į motinos pieną.

## Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nėra žinoma, ar Ocrevus gali įtakoti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti įrankius ar mechanizmus. Gydytojas Jums pasakys, ar IS gali įtakoti Jūsų gebėjimą saugiai vairuoti ir valdyti įrankius ar mechanizmus.

## Ocrevus sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) **natrio**, t. y., jis beveik neturi reikšmės.



### **3. Kaip skiriamas Ocrevus**

Ocrevus Jums suleis gydytojas arba slaugytojas, kurie turi tokio gydymo skyrimo patirties. Šio vaisto leidimo metu jie atidžiai stebės Jūsų būklę. Tai reikalinga dėl to, kad Jums gali pasireikšti kokių nors šalutinių reiškinių. Ocrevus visada bus leidžiamas lašinės infuzijos į veną būdu.

#### **Vaistai, kurie Jums bus paskirti prieš Ocrevus infuziją**

Prieš Jums pradėdant skirti Ocrevus, Jums bus paskirti kiti vaistai, siekiant apsaugoti nuo galimo šalutinio poveikio, pavyzdžiui, su infuzija susijusių reakcijų, pasireiškimo ar sumažinti jo simptomus (informacija apie su infuzija susijusias reakcijas pateikiama 2 ir 4 skyriuose).

Prieš kiekvieną infuziją Jums bus paskirta kortikosteroido ir antihistamininio preparato, taip pat Jums gali būti paskirta karščiavimą malšinančių vaistų.

#### **Kaip skiriamas Ocrevus**

- Ocrevus Jums paskirs gydytojas arba slaugytojas. Vaistas bus skiriamas lašinės infuzijos į veną būdu (intraveninės infuzijos arba IV infuzijos būdu).
- Jūsų būklė bus atidžiai stebima Ocrevus infuzijos metu ir dar bent 1 valandą po infuzijos pabaigos. Tai svarbu dėl to, kad Jums gali pasireikšti kokių nors šalutinių reiškinių, pavyzdžiui, su infuzija susijusių reakcijų. Jeigu Jums pasireikštų su infuzija susijusių reakcijų, priklausomai nuo jų sunkumo, infuzijos greitis gali būti sumažintas arba infuzija gali būti laikinai ar visam laikui nutraukta (informacija apie su infuzija susijusias reakcijas pateikiama 2 ir 4 skyriuose).

#### **Kokia Ocrevus dozė ir kaip dažnai ji bus skiriama**

Jums bus paskirta bendroji 600 mg Ocrevus dozė kas 6 mėnesius.

- Pirmoji 600 mg Ocrevus dozė bus skiriama kaip dvi atskiros infuzijos (kiekviena po 300 mg dozę), lašinant 2 savaitių intervalu. Kiekviena infuzija truks maždaug 2 valandas ir 30 minučių.
- Kitos 600 mg Ocrevus dozės bus skiriamos kaip viena infuzija. Priklausomai nuo kitos dozės infuzijos greičio, kiekviena infuzija truks arba maždaug 3 valandas ir 30 minučių, arba 2 valandas.

#### **Ką daryti praleidus Ocrevus infuziją?**

- Jeigu praleisite Ocrevus infuziją, kreipkitės į gydytoją, kad jis paskirtų infuziją kaip galima greičiau. Nelaukite, kol ateis laikas kitai planuotai infuzijai.
- Norint, kad pasireikštų kuo veiksmingesnis Ocrevus poveikis, svarbu, jog kiekviena infuzija Jums būtų paskirta laiku.

#### **Nustojus vartoti Ocrevus**

- Svarbu tęsti gydymą tiek laiko, kiek Jūs ir gydytojas manote, jog jis Jums padeda.
- Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti susiję su sumažėjusiu B ląstelių skaičiumi. Nutraukus gydymą Ocrevus, Jums vis tiek gali pasireikšti šalutinių reiškinių, kol B ląstelių skaičius vėl netaps normaliu. B ląstelių skaičius Jūsų kraujyje laipsniškai didės iki normalių reikšmių. Tai gali užtrukti nuo šešių mėnesių iki dvejų su puse metų, o retais atvejais gali trukti ir keletą metų.
- Prieš pradėdami vartoti bet kokių kitų vaistų, pasakykite gydytojui, kada Jums buvo skirta paskutinioji Ocrevus infuzija.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vartojant Ocrevus nustatyta toliau išvardytų šalutinių reiškinių.

##### Su infuzija susijusios reakcijos

- Su infuzija susijusios reakcijos yra dažniausias šalutinis gydymo Ocrevus poveikis (labai dažnas: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių). Daugeliu atvejų šios reakcijos yra nesunkios, tačiau kai kada gali pasireikšti ir sunkių reakcijų.
- **Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu infuzijos metu arba per 24 valandas po infuzijos pabaigos Jums pasireikštų bet kurių su infuzija susijusios reakcijos požymių ar simptomų.** Simptomai gali būti tokie (tačiau neapsiribojant tik toliau išvardytais):
  - odos niežėjimas;
  - bėrimas;
  - dilgėlinė;
  - odos paraudimas;
  - gerklės sudirginimas ar skausmas;
  - dusulys;
  - gerklės patinimas;
  - karščio pylimas;
  - sumažėjęs kraujospūdis;
  - karščiavimas;
  - nuovargio jausmas;
  - galvos skausmas;
  - svaigulio pojūtis;
  - šleikštulys (pykinimas);
  - pagreitėjęs širdies susitraukimų ritmas.
- Jeigu Jums pasireiškia su infuzija susijusi reakcija, Jums bus paskirta ją gydančių vaistų ir infuzija gali būti sulėtinta arba nutraukta. Reakcijai pasibaigus, infuzija gali būti tęsiama. Jeigu pasireikštų gyvybei pavojų lemianti su infuzija susijusi reakcija, gydytojas visam laikui nutrauks Jūsų gydymą Ocrevus.

##### Infekcijos

- Vartodami Ocrevus galite lengviau susirgti infekcinėmis ligomis. IS sirgusiems ir Ocrevus vartojusiems pacientams nustatyta toliau išvardytų infekcijų.
  - **Labai dažnos:** gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių
    - viršutinių kvėpavimo takų infekcija;
    - gripas.
  - **Dažnos:** gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių
    - sinusų infekcija;
    - bronchitas (bronchus sudarančių takų uždegimas);
    - herpes infekcija (lūpų pūslelinė ar juostinė pūslelinė);
    - skrandžio ir žarnyno infekcija (gastroenteritas);
    - kvėpavimo takų infekcija;
    - virusinė infekcija;
    - odos infekcija (celiulitas).

Kai kurios infekcijos gali būti sunkios.

- **Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireikštų bet kurių iš toliau išvardytų infekcijos požymių:**
  - karščiavimas ar šaltkrėtis;
  - kosulys, kuris nepraeina;
  - *herpes* infekcija (pavyzdžiui, lūpų pūslelinė, juostinė pūslelinė ar lytinių organų pūslelinė).

#### **Kitas šalutinis poveikis**

**Labai dažnas** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- specifinių baltymų (imunoglobulinų), kurie padeda kovoti su infekcijomis, kiekio sumažėjimas kraujyje.

**Dažnas** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- kosulys;
- tirštų gleivių susidarymas nosies ertmėje, gerklėje ar krūtinės ląstoje;
- sumažėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičius (neutropenija).

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas, kuris gali pasireikšti vėlai.

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai (kaip pranešti žiūrėkite žemiau). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

VVKT prie LR SAM

Žirmūnų g. 139A

LT 09120, Vilnius

Tel: 8 800 73568

Faksas: 8 800 20131

El. paštas: [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)

Interneto svetainė: [www.vvkt.lt](http://www.vvkt.lt)

## **5. Kaip laikyti Ocrevus**

Ocrevus laikys sveikatos priežiūros specialistai ligoninėje ar kitoje gydymo įstaigoje, laikydamiesi toliau išvardytų sąlygų:

- Šį vaistą reikia laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šį vaistą reikia laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Jo negalima užšaldyti. Flakonus reikia laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Prieš vartojant Ocrevus būtina praskiesti. Vaistą praskies sveikatos priežiūros specialistas.

Rekomenduojama, kad preparatas būtų vartojamas nedelsiant po praskiedimo. Jeigu paruoštas tirpalas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant atsako sveikatos priežiūros specialistas. Paprastai paruošto tirpalo negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C - 8 °C temperatūroje ir vėliau dar 8 valandas kambario temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Ocrevus sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra okrelizumabas. Kiekviename 10 ml flakone yra 300 mg okrelizumabo, jo koncentracija yra 30 mg/ml.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio acetatas trihidratas, ledinė acto rūgštis, trehalozė dihidratas, polisorbatas 20, injekcinis vanduo.

### **Ocrevus išvaizda ir kiekis pakuotėje**

- Ocrevus yra skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šviesiai rusvas skystis.
- Vaistas tiekiamas kaip koncentratas infuziniam tirpalui.
- Vaistas tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 1 arba 2 flakonai (flakonuose yra 10 ml koncentrato). Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

### **Gamintojas**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2021 m. balandžio mėn.**

### **Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Papildoma informacija pateikiama PCS.

### Dozavimas

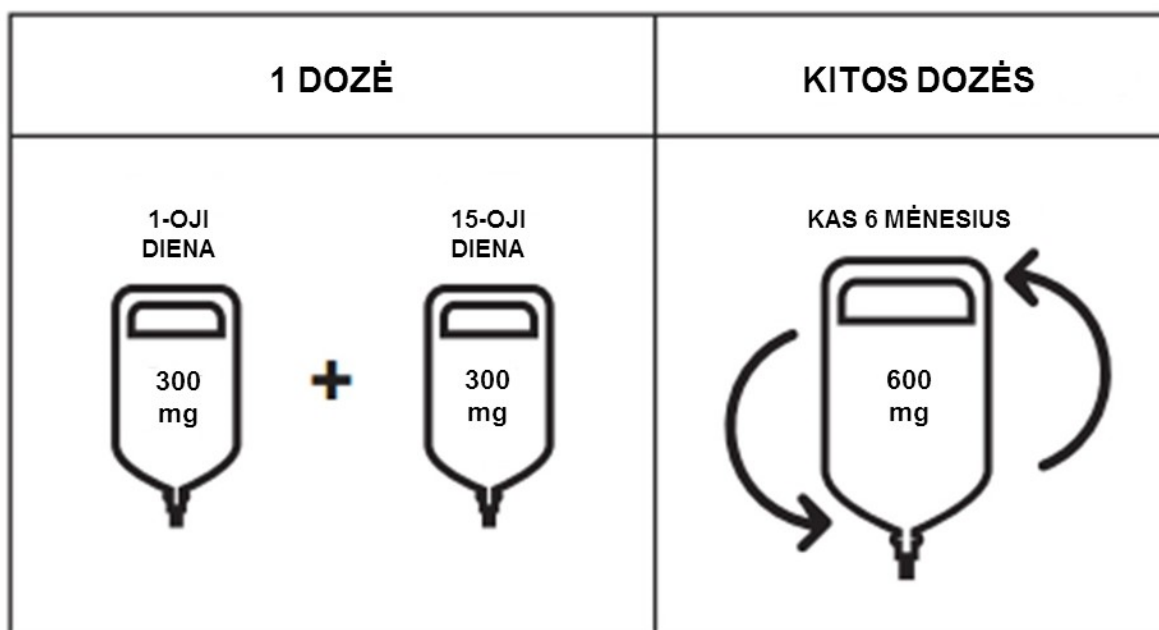
- Pradinė dozė

Pradinė 600 mg dozė skiriama kaip dvi atskiros intraveninės infuzijos: iš pradžių skiriama pirmoji 300 mg dozės infuzija, o vėliau po 2 savaitių skiriama antroji 300 mg dozės infuzija.

- Kitos dozės

Kitos vėlesnės Ocrevus dozės skiriamos kaip vienkartinė 600 mg intraveninė infuzija kas 6 mėnesius (žr. 1 lentelę). Pirmoji iš vėlesnių 600 mg dozė turi būti skiriama praėjus šešioms mėnesiams nuo pradinės dozės pirmosios infuzijos. Tarp kiekvienos Ocrevus dozės skyrimo turi būti išlaikytas mažiausiai 5 mėnesių trukmės intervalas.

### 1 pav. Ocrevus dozė ir vartojimo schema



### Pasireiškusių SISR valdymas prieš pradėnant infuziją

- Gydyimą Ocrevus turi pradėti ir stebėti patyręs sveikatos priežiūros specialistas, taip pat turi būti prieinamos atitinkamos medicininės pagalbos priemonės, skirtos sunkioms reakcijoms, pavyzdžiui, sunkioms su infuzija susijusioms reakcijoms (SISR), padidėjusio jautrumo reakcijoms ir (arba) anafilaksinėms reakcijoms, gydyti.
- Premedikacija siekiant išvengti SISR  
Siekiant sumažinti SISR pasireiškimo dažnį ir sunkumą, prieš kiekvieną Ocrevus infuziją būtina skirti toliau nurodytas premedikacijos priemones:
  - 100 mg intraveninio metilprednizolono (arba ekvivalentiško preparato) maždaug 30 minučių prieš kiekvieną Ocrevus infuziją;
  - antihistamininio preparato maždaug 30-60 minučių prieš kiekvieną Ocrevus infuziją.

Be to, galima apsvarstyti ir premedikacijos antipiretiku (pvz., paracetamoliu) skyrimą maždaug 30-60 minučių prieš kiekvieną Ocrevus infuziją.

- Ocrevus infuzijų metu gali pasireikšti SISR simptomas hipotenzija. Todėl reikėtų apsvarstyti priešhipertenzinio gydymo nutraukimo galimybę likus 12 valandų prieš kiekvieną Ocrevus infuziją ir jų metu. Vaisto poveikis pacientams, kuriems buvo nustatytas stazinis širdies nepakankamumas (III ir IV funkcinų klasių pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją), nebuvo tirtas.

### **Skiedimo instrukcijos**

- Ocrevus turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas, naudodamas aseptinę techniką. Flakono negalima purtyti. Praskiesto infuzinio tirpalo paruošimui reikia naudoti sterilią adatą ir švirkštą.
- Preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.
- Ocrevus tirpale gali būti smulkių permatomų ir (arba) šviesą atspindinčių dalelių, sukeliančių padidėjusį opalescavimą. Jeigu pastebima, jog pakitusi tirpalo spalva arba jame yra kitokių dalelių, tirpalo vartoti negalima.
- Ocrevus vaistinį preparatą prieš vartojimą būtina praskiesti. Ocrevus tirpalas intraveniniam vartojimui paruošiamas praskiedžiant vaistinį preparatą infuziniame maišelyje, kuriame yra izotoninio 0,9 % natrio chlorido tirpalo (300 mg/250 ml arba 600 mg/500 ml), iki galutinės vaisto koncentracijos, kuri yra maždaug 1,2 mg/ml.
- Praskiestą infuzinį tirpalą būtina suleisti naudojant infuzinę sistemą su 0,2 mikrono ar 0,22 mikrono vidiniu filtru.
- Prieš pradėdant infuziją į veną infuzinio maišelio turinį būtina palaikyti kambario temperatūroje, kad būtų išvengta su infuzija susijusių reakcijų dėl per žemos temperatūros tirpalo skyrimo.

### **Vartojimo metodas**

- Praskiedus Ocrevus vartojamas infuzijos į veną būdu naudojant atskirą infuzijos sistemą.
- Ocrevus negalima vartoti suleidžiant tiesiai į veną ar boliusu.

## 1 lentelė. Ocrevus dozė ir vartojimo schema

		Ocrevus kiekis, kurį reikia paskirti	Nurodymai infuzijai
<b>Pradinė dozė (600 mg)</b> skiriama kaip 2 infuzijos	1-oji infuzija	300 mg 250 ml tūrio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infuziją pradėkite 30 ml/val. greičiu ir ją tęskite 30 minučių.</li> <li>• Kas 30 minučių greitį galima didinti po 30 ml/val. iki didžiausio 180 ml/val. greičio.</li> <li>• Kiekvieną infuziją reikia sulašinti per maždaug 2,5 val.</li> </ul>
	2-oji infuzija (po 2 savaitėjų)	300 mg 250 ml tūrio	
<b>Kitos dozės (600 mg)</b> skiriamos kaip vienkartinė infuzija kas 6 mėnesius	1-asis pasirinkimas	600 mg 500 ml tūrio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infuziją pradėkite 40 ml/val. greičiu ir ją tęskite 30 minučių.</li> <li>• Kas 30 minučių greitį galima didinti po 40 ml/val. iki didžiausio 200 ml/val. greičio.</li> <li>• Kiekvieną infuziją reikia sulašinti per maždaug 3,5 val.</li> </ul>
	Maždaug 3,5 valandos trukmės infuzija		
	ARBA		
	2-asis pasirinkimas	600 mg 500 ml tūrio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infuziją pradėkite 100 ml/val. greičiu ir ją tęskite 15 pirmųjų minučių.</li> <li>• Kitas 15 minučių infuzijos greitį padidinkite iki 200 ml/val. greičio.</li> <li>• Kitas 30 minučių infuzijos greitį padidinkite iki 250 ml/val. greičio.</li> <li>• Likusias 60 minučių infuzijos greitį padidinkite iki 300 ml/val. greičio.</li> <li>• Kiekvieną infuziją reikia sulašinti per maždaug 2 val.</li> </ul>
	Maždaug 2 valandų trukmės infuzija		

### Pasireiškusiu SISR valdymas infuzijos metu ir po jos

Pacientų būklę reikia stebėti infuzijos metu ir dar bent vieną valandą po infuzijos pabaigos.

#### Infuzijos metu

- Infuzijos koregavimas pasireiškus SISR  
Bet kurios infuzijos metu pasireiškus SISR, reikia vadovautis toliau pateikiamais infuzijos koregavimo nurodymais.

#### Pavojų gyvybei lemiančios SISR

Jeigu infuzijos metu pasireiškia pavojų gyvybei lemiančios ar negalia sukeliančios SISR požymių, pavyzdžiui, ūminė padidėjusio jautrumo reakcija ar ūminis respiracinio distreso sindromas, reikia nedelsiant nutraukti infuziją ir pacientui skirti tinkamą gydymą. Šiems pacientams Ocrevus vartojimą būtina visam laikui nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

### Sunkios SISR

Jeigu pacientui pasireiškia sunki SISR (pavyzdžiui, dusulys) arba karščio pylimo, karščiavimo ir gerklės skausmo simptomų derinys, reikia nedelsiant nutraukti infuziją ir pacientui skirti simptominių gydymą. Infuziją galima vėl atnaujinti tik po to, kai visi simptomai išnyko. Pradinis atnaujintos infuzijos greitis turi būti lygus pusei greičio, nustatyto tuomet, kai infuzijos metu pasireiškė reakcija. Vėliau kitų naujai skiriamų infuzijų koreguoti nereikia, nebent pacientui vėl pasireiškia SISR.

### Nesunkios ar vidutinio sunkumo SISR

Jeigu pacientui pasireiškia nesunki ar vidutinio sunkumo SISR (pvz., galvos skausmas), infuzijos greitį reikia sumažinti per pusę, lyginant su infuzijos greičiu, nustatyto tuomet, kai pasireiškė reiškinys. Infuziją reikia tęsti šiuo mažesniu greičiu bent 30 minučių. Jei vaistas gerai toleruojamas, infuzijos greitį galima padidinti iki pradinio pacientui skirtos infuzijos greičio. Vėliau kitų naujai skiriamų infuzijų koreguoti nereikia, nebent pacientui vėl pasireiškia SISR.

- Pacientams, kuriems pasireiškia sunkių kvėpavimo sutrikimo simptomų, pavyzdžiui, bronchų spazmas ar astmos paūmėjimas, būtina nedelsiant nutraukti infuziją ir daugiau vaisto nebeskirti. Paskyrus simptominių gydymą, reikia stebėti paciento būklę, kol kvėpavimo sutrikimo simptomai visiškai išnyks, kadangi po pirminio klinikinių simptomų palengvėjimo jie gali vėl pasunkėti.
- Padidėjusio jautrumo reakcijas gali būti sunku atskirti nuo SISR remiantis vien jų simptomais. Jeigu infuzijos metu įtariamas padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškimas, infuziją būtina nedelsiant nutraukti ir daugiau vaisto nebeskirti.

### **Po infuzijos**

- Ocrevus gydytų pacientų būklę reikia stebėti mažiausiai vieną valandą po infuzijos pabaigos dėl bet kurių SISR simptomų pasireiškimo.
- Gydytojai turėtų įspėti pacientus, kad SISR gali pasireikšti 24 valandas po infuzijos.

### **Tinkamumo laikas**

#### Neatidarytas flakonas

24 mėnesiai

#### Praskiestas tirpalas intraveninei infuzijai

- Nustatyta, kad paruoštas tirpalas fiziškai ir chemiškai išlieka stabilus 24 valandas, laikant 2 °C - 8 °C temperatūroje, ir vėliau dar 8 valandas, laikant kambario temperatūroje.
- Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu paruoštas tirpalas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas. Paprastai paruošto tirpalo negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C - 8 °C temperatūroje ir vėliau dar 8 valandas kambario temperatūroje, nebent tirpalas buvo praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.
- Jeigu intraveninės infuzijos negalima pabaigti tą pačią dieną, likusį tirpalą reikia išmesti.